

**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK KURUMLARI İŞLETMECİLİĞİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK KURUMLARI İŞLETMECİLİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TİP 2 DİYABET İÇİN MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMALARININ
SİSTEMATİK OLARAK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

SERAP BAYTAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. SİMTEN MALHAN

ANKARA –2010

**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK KURUMLARI İŞLETMECİLİĞİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK KURUMLARI İŞLETMECİLİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TİP 2 DİYABET İÇİN MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMALARININ
SİSTEMATİK OLARAK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

SERAP BAYTAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. SİMTEN MALHAN

ANKARA –2010

.....tarafından hazırlanan
.....
.....adlı bu çalışma jürimizce
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Kabul (sınav) Tarihi:/...../.....

(Jüri Üyesinin Unvanı, Adı-Soyadı ve Kurumu):

İmzası

Jüri Üyesi :.....

Jüri Üyesi :.....

Jüri Üyesi :.....

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../20.....

Prof. Dr. Doğan TUNCER

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Sağlık Kurumları İŞletmeciliği Y¼ksek Lisans Programı eğitim s¼reci boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaŐan hocam Doç. Dr. Simten MALHAN'a, Prof. Dr. Korkut ERSOY'a, Prof. Dr. Őahin KAVUNCUBAŐI'na, t¼m oğretim üyesi ve görevlilerine teşekkür ederim. Ayrıca çalıŐmalarımaya destek olan eŐim Nevfel ve oğlum Çaağan Enes Baytar'a teşekkür ederim.

ÖZET

Hızla yayılan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve beraberinde pek çok mali yükü de getiren hastalıklardan birisi de ‘modern epidemik’ olarak adlandırılan diyabettir. Diyabetli hastaların %90ını Tip 2 diyabet vakaları oluşturmaktadır ve bu hastalık, hem gelişmiş batı toplumlarında hem de gelişmekte olan ülkelerde sıkça görülen ve beraberinde diyabetle-ilişkili pek çok komplikasyonu getiren ve sağlık hizmetlerini ödeyen kişi ve kuruluşlara ve de hükümetlere milyonlarca (bazı durumlarda milyarlarca) dolarlık sağlık yükü getiren bir hastalıktır.

Hem yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi hem de ciddi bir mali yük getirmesi nedeniyle, diyabet ve komplikasyonları tedavisinin getirdiği ekonomik yükün azaltılması öncelikli bir amaç haline gelmiştir. Bu nedenle maliyet etkililik çalışmaları, gelecekteki olası sağlık bütçelerini düzenlemeye çalışan ülkeler açısından büyük bir önem taşır. Bu alanda yapılan her maliyet etkililik çalışması bu maliyetleri kontrol etmek isteyenler için bir rehberlik hizmeti de sunar.

Bu alanda konu ile ilgili yayınlanmış akademik çalışmaların belirli sistematik kriterler çerçevesinde incelenmesi, hem bu alanda yapılan çalışmaları takip etmek ve güncel bilgileri yakından izleme olanağı sunar hem de mali kararlar alınmasının öncesinde karar-vericiler açısından bilgilendirici ve yönlendirici bir rol oynar.

Tip 2 diyabetin maliyet etkililiğini sistematik olarak incelenmesini hedefleyen bu çalışma üç temel kavram üzerine kurulmuştur; sistematik inceleme (*systematic review*), maliyet etkililik (*cost-effectiveness*) ve Tip 2 Diyabet (*type 2 diabetes*).

Bu çalışma beraberinde getirdiği sınırlılıklarıyla birlikte, Tip 2 diyabetin maliyet etkililiğini sistematik olarak incelemeyi hedeflemiş ve bu konuda literatür taranmıştır.

Çalışmanın bu alanda inceleme yapanlar ve karar mercileri açısından bilgilendirici ve yönlendirici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: maliyet etkililik, Tip 2 diyabet, sistematik inceleme, analiz.

ABSTRACT

One of the rapidly spreading illnesses – affecting quality of life negatively and bringing along many financial costs together – is diabetes, which has been called as ‘modern epidemic’ of today. 90% of the diabetes patients constitute Type 2 diabetes patients and this is a disorder which induces diabetes-related complications and also leads to millions of dollars (sometimes in some cases – billions of dollars) of burden of diseases not only in developed countries but also in developing countries alike.

Since diabetes both affects quality of life adversely and brings about considerable burden of disease in the budgets, the costs should be reduced in some way. Thus cost effectiveness analyses bear a great significance for the countries balancing their budgets. These analysers serve as guidelines for the decision-makers.

Following and analysing the academic studies published on cost-effectiveness would be of great help for the decision making process, becoming informative and guiding.

This study, aiming at analysing the cost-effectiveness of Type 2 diabetes, is based on the following terms: *systematic review*, *cost-effectiveness* and *Type 2 Diabetes*.

This study, together with its limitations, aims at determining the cost effectiveness of Type 2 diabetes and literature has been analyzed in this field. This study is believed to be helpful and guiding for the decision makers in the field of healthcare.

Key Words: cost-effectiveness, type 2 diabetes, systematic review, analysis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
GİRİŞ	1
BÖLÜM I. SİSTEMATİK İNCELEME	4
1.1. Akademik Alanda Sistematik İnceleme Tanımları	4
1.2. Neden Sistematik İnceleme?	6
1.3. Sistematik İncelemenin Amaç ve Hedefleri.....	8
1.4. Sistematik İncelemenin Dezavantajları.....	10
1.5. Sistematik İnceleme Aşamaları.....	11
1.6. Sistematik İnceleme Çeşitleri.....	12
1.6.1. Meta-analiz.....	13
1.6.2. Cochrane Kütüphanesi ve İşbirliği / Ortak Çalışma Platformu.....	20
1.6.2.1. Cochrane Kütüphanesi	21
1.6.2.3. Cochrane İncelemeleri için Genel Yöntemler.....	22
1.6.3. Kanıt Hiyerarşisi/Sıralaması	23
1.6.4. Yayın Tarafıllığı.....	24
BÖLÜM II. MALİYET ETKİLİLİK	26
2.1. Maliyet Etkililik Kavramına Giriş.....	26
2.2. Ekonomik Değerlendirme Aracı Olarak Önceliklerin Belirlenmesi.....	29
2.2. Maliyet Yarar Analizi (MYA).....	39
2.3. Maliyet Fayda Analizi (MFA).....	42
2.3.1. Maliyet Fayda Analizinin (MFA) Hesaplanması.....	43
2.4. Maliyet Etkililik Analizi (MEA).....	46
2.4.1. Maliyet Etkililik Analizi (MEA) Değerlendirmesi ve Örneği	47
2.4.2. Doğrudan, Dolaylı ve Soyut Maliyetler	48
2.4.3. Maliyet Etkililik Analizinin Teorik Temellendirmesi.....	50
2.5. Maliyet-Etkililik Oranı (MEO)	52

2.6. Maliyet Etkililik Genel Değerlendirme.....	56
2.7. Duyarlılık Analizi.....	57
2.7.1 Modelleme ve Duyarlılık Analizinde Modelleme.....	60
2.7.1.1. Zaman Ufku.....	60
2.7.1.2. İndirgeme Oranı (Discounting Rate).....	61
2.7.1.3. Markov Modeli ve Monte Carlo Simülasyonu.....	62
BÖLÜM III. TİP 2 DİYABET ve MALİYET ETKİLİLİK.....	66
3.1. Diyabet Nedir?	66
3.1.1. Diyabet Türleri Nelerdir?	67
3.1.2. Tip 2 Diyabet Nedir?	68
3.1.3. Tip 2 Diyabet: Teşhis, Bulgular ve Tedavi	69
3.1.4. Tip 2 Diyabetin Prevalansı ve Mali Yükü.....	71
3.2. Tip 2 Diyabet ve Maliyet Etkililik	73
3.2.1. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Maliyet Etkililik.....	74
BÖLÜM IV. BULGULAR VE MAKALELERİN SİSTEMATİK İNCELEMESİ.....	77
4.1. Araştırmanın Metodolojisi	77
4.2. Araştırmanın Sınırlılıkları	77
4.3. Bulgular	78
4.4. 2008 – 2010 Yılları Arasında Yayınlanmış Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçların Maliyet Etkililiğine İlişkin Makaleler.....	85
BÖLÜM V. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	105
5.1. Sonuçlar.....	105
5.2. Öneriler.....	106
KAYNAKÇA	108
EK 1: ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE İNSÜLİN ANALOGLARI	117

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Sistematik İnceleme ve Meta-Analizle ilgili Efsaneler ve Gerçekler	16
Tablo 2. Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri.....	33
Tablo 3. Maliyet Etkililik Analizinde Adımlar	34
Tablo 4. Ekonomik Değerlendirme Çeşitleri	56
Tablo 5. Pioglitazon ve Plasebo Duyarlılık Analizi	59
Tablo 6. PubMed Veritabanının Arama Kriterleriyle Taranması Sonuçları	79
Tablo 7. PubMed Tam Metinli Antidiyabetik İlaçlara Dair Maliyet Etkililik Makaleleri	80
Tablo 8. Sitagliptine Dair Maliyet Etkililik Makaleleri	82
Tablo 9. Antidiyabetiklerin Maliyet Etkililiğine Dair Çalışmaların Sonuçları	83

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Meta-analiz Grafik Örneği	17
Şekil 2. Meta-analiz Akış Şeması	19
Şekil 3. Kanıt Piramidi Cochrane Kütüphanesi	20
Şekil 4. Ekonomik Değerlendirme	30
Şekil 5. Maliyet Etkililik Analizinin Bileşenleri	31
Şekil 6. Sağlık Müdahalesinin Mali Etkisi	31
Şekil 7. Sağlık Müdahalesinin Etkisi	32
Şekil 8. Önceliklerin Belirlenmesinde Ad-hoc ve Rasyonel Yöntem	38
Şekil 9. Maliyet Etkililik Oranı	53
Şekil 10. Maliyet Etkililik Düzlemi	54
Şekil 11. Maliyet Etkililik Düzlemi	55
Şekil 12. Eşik Maliyet Etkililik Oranı	56
Şekil 13. Hastalık İlerlemesini Tanımlamak İçin Kullanılan Bir Markov Modelinin Kuramsal Örneği	63
Şekil 14. Tip 2 Diyabetin Farmakoterapi Algoritması	76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışmalar
MEO	Maliyet Etkililik Oranı
İMEO	İlave Maliyet Etkililik Oranı
MEA	Maliyet Etkililik Analizi
MKA	Maliyet Kazanç Analizi
MYA	Maliyet Yarar Analizi
MFA	Maliyet Fayda Analizi
QALY	Kaliteye Bağlı Yaşam Yılları
DALY	Sakatlığa Bağlı Yaşam Yılları
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
NICE	Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ

Tip 2 diyabetin, maliyet etkinliğinin sistematik incelenmesini hedefleyen bu çalışma, konuyla ilgili yayınlanmış akademik dergilerde yer alan çalışmalarını bilimsel bir analizle incelenecektir. Bu nedenle ilk adım, çalışmanın anahtar sözcüklerini oluşturan kavramlar üzerinde bir uzlaşmaya varılması ve bu terimlerin hem terminolojik hem de bilimsel olarak açıklığa kavuşturulmasıdır.

Bu çalışma üç temel kavram üzerine oturmaktadır; sistematik inceleme (*systematic review*), maliyet etkinliği (*cost-effectiveness*) ve tip 2 diyabet (*type 2 diabetes*).

Çalışmanın üçüncüsünden birini oluşturan ‘maliyet etkinliği’ kavramı, sağlık hizmetlerinde sağlık çıktılarının ekonomik değerlendirmesinde kullanılan tekniklerden birisidir. Bu analiz “sağlık uygulamasının yapılmasının ekonomik açıdan değerli olup olmadığını değerlendirdiği” için (Öksüz ve Malhan, 2005b), çalışmada önemli bir yer tutacaktır.

İnceleyeceğimiz ikinci kavram olan ve çalışmanın başka bir ayağını oluşturan diyabet, ya da daraltılmış haliyle tip 2 diyabet, ekonomi ve işletmeden tamamen ayrı bir alanın; tıbbın bir konusudur. Prevalansı hem yaşlılarda hem de gençlerde giderek artan bir hastalık olan tip 2 diyabet ve diyabetle-ilişkili hastalıklar ekonomiye giderek artan bir hastalık yükü getirmektedir (Katula ve diğerleri, 2010).

Obezite ve tip 2 diyabetin önümüzdeki on yıllarda dünya çapındaki en büyük iki halk sağlığı problemi olacağı tahmin edilmektedir (Keating ve diğerleri, 2009; Ramachandran, 2007). Bir tahmine göre yüksek bir klinik ve ekonomik yükü olan Tip 2 diyabetin, 2030 lu yıllarda dünyada 330 milyon civarı insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir (Farmer ve diğerleri, 2008). Ayrıca, şu anda Tip 2 diyabetin ABD’deki yetişkin popülasyonun %7sinden

daha fazlasının etkilediği ve bu durumun hem kişilere hem de ekonomiye büyük bir yük olduğu da belirtilmektedir (Crandall ve diğerleri, 2008).

Üstelik, maliyeti de oldukça yüksek bir hastalık olarak bilinen diyabetin, Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre, ABD bütçesine 2007 yılı maliyeti 174 milyar dolar olup; bunun 116 milyar doları doğrudan sağlık harcamaları olarak hesap edilirken, 58 milyar dolarlık kısmının 'üretkenlik kaybından' (*lost productivity*) kaynaklandığı tahmin edilmektedir (Brixner ve McAdam-Marx, 2008).

Ayrıca diyabetin başka hastalıklar ile görüldüğü durumlarda (komorbidite), yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve topluma maliyetlerinin arttığı söylenirken (Chernyak ve diğerleri, 2009), bu durumlarda maliyetin yukarıdaki bahsi geçen rakamın iki katına çıktığı da belirtilmektedir (Brixner ve McAdam-Marx, 2008). Modern hayatın getirdiği yeni beslenme alışkanlıklarının da etkisiyle daha da sık görülmeye başlayan ve bu nedenle de yüzyılımızın ciddi bir hastalığı kabul edilen diyabet (*WHO The World Health Report 2008*) – özelde de Tip 2 diyabet ve tedavisi, ilaç etkililiği, yeni teknolojiler, vb konularda pek çok çalışma yapılmakta ve bunlar akademik dergilerinde yayınlanmaktadır.

Sacayağının üçüncüsü ise, yukarıda bahsettiğimiz iki kavramın birleşme noktasını oluşturan ve bu iki farklı disiplini bir araya getirip tek potada eritecek olan 'sistemik inceleme' kavramıdır. Gerek konuyla ilişkili olarak yakın dönemdeki çalışmaları gerek belirli tarihler arasında yayınlanmış akademik çalışmaları bilimsel bir incelemeye tabi tutan sistemik inceleme, bu çalışmalar arasında bir tutarlılık olup olmadığını (*consistency*) ele almaya çalışır (Loveman ve diğerleri, 2008). Onlarca, yüzlerce ve hatta bazen binlerce çalışma arasında karşılaştırmalar yapan ve meta-analiz kullanan pek çok inceleme (Honest ve Khan, 2001) yayınlanmaktadır. İnceleme yönteminde PubMed, Cochrane Library, MEDLINE, PschoINFO, Bandolier, EMBASE, CDSR, DARE, HTA ve benzeri veritabanlarında (Rodgers ve diğerleri, 2009) yer alan akademik çalışmaları belli kriterler doğrultusunda arama motorları aracılığıyla taranarak yayınlanmış çalışmaların birbirleri ile olan tutarlılıkları (ya da tutarsızlıkları) ortaya koyulur, önerilen bir tedavinin, yeni bir ilacın, yeni bir teknolojinin gerçekten de benzer klinik ve ekonomik sonuçlara yol açıp açmadığı

incelenmektedir. Bu gibi incelemeler, Tip 2 diyabetle ilgili olarak, örneğin Hoomans ve diğlerleri (2009), Jeffcoate ve diğlerleri (2009), Picot ve diğlerleri (2009) gibi araştırmacılar tarafından detaylı olarak ele alınmıştır.

Bu noktada, ilk adım olarak, iki ayrı alana özgü kavramları (maliyet etkililik ve Tip 2 diyabet) ortada buluşturan ve bu çalışmanın omurgasını oluşturan ‘sistemantik inceleme’ çalışmanın metodolojisini oluşturmaktadır.

BÖLÜM I. SİSTEMATİK İNCELEME

Oxford English Dictionary ‘systematic’ sözcüğünü şöyle tanımlamaktadır: “Geç dönem Latince *systēmaticus* ve Yunanca *συστηματικός* sözcüğünden türemiş bir kelimedir ve her iki dilde de ölçüm sistemleriyle ilişkili” anlamına gelmektedir. Bu sözcüğün üçüncü anlamı şu şekilde tanımlanmıştır: *Belirli bir sisteme, plana ve organize edilmiş metoda göre düzenlenmiş ve gerçekleştirilmiş olan; bir sistemi içeren ya da takip etmeyi gerektiren; belirli bir sisteme (ya da kişiye göre) hareket eden; düzenli ve metodik*. İnceleme sözcüğünün karşılığı olan ‘review’ terimi ise şöyle açıklanır: *Düzeltilme ya da iyileştirme maksadıyla bir şeyin (tekrar) üzerinden geçme eylemi; örneğin (bir kitabın, vs) incelenmesi* (2009). İki kavram birleştirildiğinde ise “düzenli ve bir metoda bağlı olarak bir şeyin (kitabın ya da makalenin) üzerinden geçilmesi veya incelenmesi” biçiminde ifade edilebilecek bir anlam elde edilir.

1.1. Akademik Alanda Sistemik İnceleme Tanımları

Dictionary of Health Economics’e göre, sistemik incelemede (*systematic review*) araştırma yöntemi – kanıtlarının sentezi hem kapsamlı hem de nispeten tarafsız olduğu için – diğer inceleme/tarama türlerinden farklıdır. Temel özellikleri içerisinde, araştırma sorularının açıkça tanımlanması ve kavranılması, literatür taramak için açık yöntemlerin kullanılması, materyallerin dahil edilmesi ya da hariç tutulmasının net kriterleri, çalışmanın kalitesinin ve güvenilirliğinin tespiti için açık kriterlerin kullanılması ve (örneğin meta-analiz gibi) araştırma bulgularının sistemik biçimde analizi ve sentezi gibi farklı kriterler yer almaktadır (Culyer, 2005).

Wikipedia’da yer alan ‘Sistemik İnceleme’ (*Systematic Review*) kavramını incelediğimizde, şu tanım ile karşılaşmaktayız: “Sistemik inceleme, [üzerinde çalışılan] soruyla ilişkili yüksek kalitedeki araştırma kanıtlarının tümünü tespit etmeye,

değerlendirmeye, seçmeye ve sentezlemeye çalışan tek bir soru üzerinde yoğunlaşmış literatür taramasıdır.¹

Cook ve diğerlerinin yazdığı, “Sistematik İncelemeler: Klinik Kararların Alınmasında En İyi Kanıtların Sentezlenmesi” isimli makalede, ‘sistematik inceleme’ kavramı şöyle tarif edilmektedir: “Sistematik incelemeler, tıpkı bilimsel araştırmalar gibi, daha önceden planlanmış ve belirlenmiş olan yöntemler ile, çalışmaların konularını oluşturan orijinal çalışmaları derleyen araştırmalardır” (1997). Bu çalışmalar önyargı ve tesadüfi hataları sınırlayan stratejiler kullanarak pek çok önemli çalışmanın sonuçlarını sentezlemektedir. Bu stratejiler arasında, inceleme yapabilmek için potansiyel olarak araştırma konusuyla ilişkili olan bütün makalelerin kapsamlı bir biçimde araştırılması ve makalelerin seçiminde açık ve tekrarlanabilir kriterlerin kullanılması yer almaktadır. Sonrasında ise, temel araştırma tasarımları ve çalışmanın özellikleri değerlendirilir, veriler sentezlenir ve sonuçlar yorumlanır.

Honest ve Khan (2001) sistematik incelemelerde klinik testlerin doğruluğunun kısaca sıralanabildiği çeşitli yöntemlerin varlığından söz eder ve [Cochrane gibi] tek bir veri tabanındaki çalışmaların meta-analizinin sınırlılığı olabileceğini belirtir. Belki bu nedendir ki sistematik inceleme yapan yazarlar sadece tek bir veritabanına bakmakla kalmaz, pek çok veritabanında yer alan yayınlanmış çalışmaları meta-analiz gibi yöntemler kullanarak incelemeye tabi tutarlar (Rodgers 2008; Loveman 2008; Hoomans 2009; Picot 2009).

Sistematik inceleme tanımı, sağlık ekonomisi ile ilgili bir internet sitesinde şu şekilde tanımlanmıştır: “Sistematik inceleme, konu ile ilişkili temel araştırmaları seçmek ve kritik olarak değerlendirmek, incelemelerde (*reviews*) yer alan çalışmalardan elde edilen verileri çıkartmak ve analiz etmek için sistematik ve açık yöntemler kullanan net bir biçimde formüle edilmiş sorulara dayalı kanıtların incelenmesidir”.² Başka bir ifadeyle, sistematik incelemeler konuyla ilişkili araştırma çalışmalarını tanımlamak, eleştirel bir biçimde değerlendirmek, konuya dâhil etmek ve sentezlemek için anlaşılır ve titiz yöntemler kullanmaktadır.

¹ WIKIPEDIA. The Free Encyclopedia. Şubat 2009. <http://en.wikipedia.org/wiki/Systematic_review>

² Heffernan, Catherine. Home page. Şubat 2009. <<http://www.drcath.net/toolkit/review.html>>

1.2. Neden Sistematik İnceleme?

Bu sorunun cevabı, baş döndürücü bir hızla ilerleyen bilimsel gelişmelerin artık takip edilemeyecek noktalara gelmiş olmasında yatmaktadır. Bilimsel alanda gerçekleştirilen ilerlemeler akademik alanda da kendisini göstermekte ve yapılan çalışmalar, deneyler ve denemeler ile ilgili pek çok tez, makale ve bilimsel yazı dünyanın farklı coğrafyalarında kaleme alınmakta ve hem matbu hem de dijital ortamlarda yayımlanmaktadır. Örneklendirmek gerekirse, yirminci yüzyılın ikinci yarısında biyoloji ve tıp alanında yapılan yayınlarda görülen patlama (yaklaşık yirmi bin akademik dergi ve her yıl iki milyonu aşan makale), temel düzeyde bile araştırmaları takip etmeyi imkânsız hale getirmektedir (Davies ve Crombie, 2001).

Tek bir dar alanda bile, yayınlanmış çalışmaların sayısı onlarca hatta yüzlerce olabilmektedir. Üstelik bu çalışmaların pek çoğu da araştırmacılara, net olmayan, kafa karıştırıcı ya da doğrudan tezat teşkil eden sonuçlar da sunuyor olabilir. Aynı ayrı bakıldığında, her bir çalışmanın etkililiği konusunda bazen neredeyse hiç olumlu bir bakış açısı ortaya çıkmamaktadır; ancak bu konuda ümit verici durum ise, bu çalışmalar birleştirildiğinde, daha açık – başka bir deyişle – daha tutarlı bir resim ortaya çıkmaktadır (Davies ve Crombie, 2001).

Aynı konuyla ilgili olarak başka bir kaynakta yapılan açıklamalar benzer rakamlardan bahsetmektedir. Sağlık alanında süratle yeni gelişmeler kaydedilirken, bu alanda yapılan akademik çalışmalarda daha önce eşine rastlanmadık bir hızla artmaktadır (Rosen ve diğerleri, 2005). Öte yandan, hemen her konuda her hafta dünyanın çeşitli ülkelerinde, akademik dergilerde, matbu ve elektronik ortamda daha önce hiç olmadığı kadar çok bilimsel çalışma yayınlanmaktadır (Chalmers ve Tröhler, 2000; Rosen ve diğerleri, 2005). Medikal literatürde yayınlanan makalelerin sayısında görülen bu olağandışı rakamlar, tıp alanında çalışan akademisyenleri güncel bilgileri takip etme konusunda büyük bir baskı altına sokmaktadır (Rosen ve diğerleri, 2005).

Ayrıca, klinik alanda çalışanlar, hekimler ve sağlık kurumları yöneticileri kapsamlı [güvenilir] bilgiye ihtiyaç duymaktadırlar – yani, sadece bir iki tane değil, çok sayıda tıbbi müdahale ve girişimin etkililiği konusunda ciddi bilgiye gereksinim duymaktadırlar (Davies ve Crombie, 2001). Benzer sıkıntı Tip 2 diyabet ile ilgili yapılan çalışmalar arasında yapılan meta analizlerin bir sonucu olarak tutarsızlıklar görüldüğünü rapor eden Farmer ve diğerlerinin (2008) makalesinde ele alınmıştır. Aynı problemle ilgili sıkıntılar, Tip 2 diyabetle ilgili başka çalışmalarda da yer bulmuştur. Farmer ve diğerleri, (2008), Chernyak ve diğerleri, (2009), Rodgers ve diğerleri, (2009), Crandall (2008), Black (2007) yazdıkları makalelerde inceledikleri çalışmaların verileri arasında tutarlılık ile ilgili sorunlar olduğunu rapor eden pek çok araştırmacıdan sadece bir kaçıdır.

Sistemik incelemeler genelde kanıta dayalı tıbbi araştırmalar konusunda hassas olan tıp çalışanları açısından en üst seviyede tıbbi kanıt olarak addedilmektedir. Sistemik incelemenin anlaşılması ve nasıl uygulamaya konulduğunun kavranılması, sağlık sektöründe hizmet eden tüm tıp çalışanları açısından artık bir ön koşul haline gelmiştir.³

Böylesine büyük ve aynı zamanda da her gün hızla büyüyen bilgi birikimi, bakış açısının kolayca yitirilip gitmesine neden olacaktır. Hangi çalışma diğer bir başka çalışmadan daha değerli kabul edilebilir? Yeni yapılmış bir çalışma, aynı konuda onlarca yıldır yapılan önceki çalışmalarla nasıl bir bağlantı kurmaktadır? Eğer çalışmalar arasında bir uzlaşmazlık söz konusu ise, buna nasıl karar vermemiz gerekir? Bu gibi sorular, araştırmacıları sistemik inceleme kavramının içeriğinin net anlaşılması gerektiği sonucuna götürmektedir.

Öte yandan, incelemeler (*reviews*) daima tıp literatürünün bir parçası olmuştur. Alanında saygın meslek sahipleri ve uzmanlar mevcut bilgiyi karşılaştırmayı ve yaptıkları çalışmaları yayınlamayı amaçlarlar. Sıkça görülen durum ise, bu incelemelerin tedavi amaçlı yapılan girişimlerin ya da müdahalelerin etkililiğini (ya da tersini: etkisizliğini!) değerlendirmeyi hedeflemesidir. Maalesef, mevcut çalışmaları sentezlemeyi hedefleyen bu tip çalışmalarda girişimler beklendiği kadar titiz bir biçimde gerçekleştirilmiş olmayabilir.

³ WIKIPEDIA. The Free Encyclopedia. Şubat 2009. <http://en.wikipedia.org/wiki/Systematic_review>

Nitekim son yıllarda Tip 2 diyabetin hastalarda oluşturduğu sağlık sorunlarını azaltmak için piyasaya sürülen yeni teknolojilerin ve ajanların hem klinik hem de maliyet etkinliği değerlendirilmeye alınmış ve aynı ilacı başka bir ilaca göre etkili ya da etkisiz bulan çalışmalara rastlanmıştır. Örneğin Black ve arkadaşları yeni bir teknoloji olan Exubera® (Pfizer ve Sonafi-Aventis) ile kısa-dönem etkili (*short-acting*) insülinin klinik ve maliyet etkinliğini karşılaştırmış bu ilacın etkili ama insülininden daha iyi olmadığını ve üstelik maliyet-etkili olmadığını da ortaya koymuştur (2007).

Diğer taraftan, belirgin bir problem ise, inceleme yapan kişilerin, geleneksel olarak, olası tavsiyelere karşı nadiren açık bir zihin ile incelemeye başlıyor olmalarıdır. İnceleme geliştirme işiyle uğraşan kimselerin birikmiş tecrübe ve profesyonel görüşleri nedeniyle bir inceleme yapması (ya da böyle bir şey yazmaları için görevlendirilmeleri) beklenir (Davies ve Crombie, 2001). Bu açıklamayla kast edilen sistematik inceleme çalışmasına girişenlerin öncelikle rasyonel ve tarafsız bir bakış açısına sahip olmalarıdır. Aksi takdirde, ön yargılar ve tarafgir tutumlar ile bilimsel inceleme yapma işine kişiler bilimsellikten uzaklaşmış olurlar.

Sürekli büyüyen ve bazen de birbiriyle çelişen çalışmaların yer aldığı bu yoğun ve karmaşık bilgi birikimi içerisinde doğru ve bilimsel değerlendirmeler yapılabilmesi için, sistematik ve tutarlı kriterler bütününe ihtiyaç duyulmaktadır.

1.3. Sistematik İncelemenin Amaç ve Hedefleri

Hemingway ve Brereton kaleme aldığı “Sistematik İnceleme Nedir?” isimli tanıtım broşüründe; “Sistematik incelemelere, geleneksel anlamda, bir müdahalenin ya da ilacın maliyet etkinliğini belirlemek için ihtiyaç duyulmaktaydı. Ancak zamanla giderek artan bir şekilde bir müdahalenin ya da faaliyetin mali/ekonomik/teknik ve yasal olup olmadığını, (etik ve kültürel açıdan) uygun olup olmadığını, ya da kişinin veya yakınlarının tecrübeleri, değerleri, inançları ve düşünceleriyle bağlantılı olup olmadığı da artık belirlenmeye çalışılmaktadır” denilmektedir (2009).

Sistematik inceleme yapılmasının ardında yatan sebeplere bakıldığında, farklı hedeflerin ve amaçların varlığı ile karşılaşılır. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Öncelikle ilk amaç; tekrar edilebilir, bilimsel ve şeffaf bir yaklaşım kullanarak yanlılığı minimize etmekte odaklanmaktadır.
2. Sonraki amaç ise normal şartlarda kontrol edilemeyecek boyutlara ulaşan boyut ve rakamlardaki araştırma sonuçlarını özetlemektir. Bunlar aynı zamanda daha güçlü istatistiksel veriler veren çalışmaları da bir araya getirmektedir.
3. Üçüncü amaç ise, sistematik incelemelerin ‘uzman’ görüşlerini yansıtmamasıdır; zira bunlar bir tür kolaj / harmanlamaya ve mevcut kaynakların analizine dayanan dengeli çıkarımlarda bulunmaktadır.
4. Son amaç ise, sistematik incelemelerin, bilimsel bulguların tutarlı olup olmadığı ya da genelleme yapıp yapılamayacağı ya da bulguların belirli alt gruplara göre bariz biçimde değişiklik gösterip göstermediğine karar vermede etkili olmalarıdır.⁴

Diğer taraftan, iyi yapılmış bir sistematik incelemenin hekimler açısından değeri tartışma götürmez. Araştırma işine giren herkes üretilmiş olan ciltler dolusu tıp literatürüyle ilişkili kaynağı gördüğünde şaşkınlığını gizleyemez; orijinal eserleri okumaya girişmekten daha ziyade bunların özetlerini gözden geçirmeyi tercih eder. Bu nedenle inceleme makaleleri güncel konuların takip edilmesini mümkün kılmaktadır. Yüksek kalitesi olan sistematik incelemeler ne bilindiğinin ve bilinmediğinin sınırlarını tanımlar; ispatlanmış bilgiden daha az bir bilgi edinmekten kaçınılmasını sağlar (Cook, 1997).

Sistematik incelemeler eleştirel bir tarzda temel çalışmaları inceleyerek aynı zamanda çeşitli araştırma kanıtları arasında oluşabilecek tutarsızlıkların anlaşılmasını hızlandıracaktır. İrili ufaklı pek çok çalışmanın sonuçlarını kantatif biçimde birleştiren meta analizler daha kesin, daha güçlü ve daha ikna edici sonuçlar çıkarırken, pek çok çalışmanın sistematik biçimde incelenmesi bulguların belirli bir alt grup hastaya uygulanıp uygulanmayacağı konusunda araştırmacıları daha iyi bilgilendirmektedir (Cook, 1997).

⁴ Heffernan, Catherine. Home page. Şubat 2009. <<http://www.drcath.net/toolkit/review.html>>

Nitekim, Rodgers ve arkadaşları tarafından kaleme alınan makalede (2009) diyabetik retinopatinin tespiti ve ilerlemesinin takip edilmesinde renk görme testinin teşhis performansı ve maliyet etkililiği tespit edilmek istenmiştir. Bu amaçla, MEDLINE, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature ve Cochrane Database of Systematic Reviews'da yer alan makaleler 2008 Eylülüne kadar taranmış ve bunlara duyarlılık analizinden standart sistematik inceleme tiplerine kadar çeşitli testler uygulanmış ve uygun bulunan 25 çalışmadan 18i teşhis doğruluk kriterlerini karşılamış ancak çalışmalar yazarlarca zayıf bulunmuştur. Maliyet etkililik açısından mevcut görüntüleme alternatiflerine göre ne teşhis bakımından etkili (klinik etkililik) ne de maliyet etkili bulunmuştur (2009).

Araştırmacılar, (a) mevcut verileri özetlemek, (b) savları düzenlemek, (c) örneklem büyüklüklerini hesap etmek, (d) gelecekteki araştırma gündemlerini tanımlamaya yardımcı olmak için sistematik incelemelere ihtiyaç duyarlar. (e) Sistematik incelemeler olmaksızın, araştırmacılar önemli ve gelecek vadeden çalışmalarını gözden kaçırabilirler, ya da daha önce zaten cevaplandırılmış olan araştırma sorularına sıfırdan başlayabilirler. (f) Diğer taraftan, idareciler ve müşteriler, mevcut kaynakları kullanarak çıktılarını optimize etmek için kullanılan klinik politikaları üretmeye yardımcı olacak tümleşik yayınları ve inceleme makalelerini elde etmek isteyeceklerdir (Cook, 1997).

Burada (d) maddesi altında geçen gelecekteki araştırma gündemleri ifadesi aslında Markov ve Monte Carlo gibi bir takım simülasyonlarla mümkün olabilmektedir. Örneğin, Tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir teknoloji sayılabilecek pioglitazonun maliyet etkililiğini tespit etmek için yapılan çalışmada, Brändle ve diğerleri diyabetle ilişkili angina, kalp yetmezliği, felç, periferal vasküler hastalıklar, diyabetik retinopati vb komplikasyonların ilerlemesiyle ilgili Markov simülasyonu kullanmışlardır, alt-modellerle test edip geçerliliğini sınamışlardır (2009).

1.4. Sistematik İncelemenin Dezavantajları

Sistematik incelemeler araştırmacılara yardımcı olur; ancak asla klinik kanıtların yerini tutamazlar. Klinikçiler her bir hastayla ilgili; kıyaslamalar yaparak, tecrübelerini

kullanarak, buluşsal yöntemlere (*heuristics*) dayanarak, araştırma kanıtlarının yanı sıra teorik bilgilerden de faydalanarak bir takım çıkarsamalarda bulunurlar. Tedavinin etkililiğini bilmek, her bir bireysel hasta tedavi edilirken bu tedaviyi nasıl kullanacağını bilmek anlamına gelmez (Cook, 1997).

Sistemik incelemelerde kullanılmış olan tedavi yöntemlerinde yer alan kanıtlar; eleştirel olmayan ve katı bir biçimde uygulamaya konulacak olursa, sonuçları olumsuz olan [tıbbi] uygulamalara yol açabilir. Tıbbi karar alma mekanizmasının karmaşık doğasını anlamak; bilgi, beceri, değerler ve araştırma kanıtlarının her bir hasta klinikçi buluşmasının bütünleşmiş bir parçası olduğunu kavramayı gerektirir (Cook, 1997).

1.5. Sistemik İnceleme Aşamaları

Sistemik inceleme yapılmasına götüren sebeplerin sıralanmasının ardından, sistemik incelemenin aşamalarını belirlemek ve bu çalışmanın bir parçasını oluşturan inceleme sürecine nelerin dâhil olacağını ele almak gereklidir. Buradaki sıralama şu şekildedir:

1. İncelemeye duyulan ihtiyacı belirlenmesi
2. Bir protokol geliştirilmesi ve inceleme sorularını formüle edilmesi
3. Araştırmanın yapılması
4. Seçim kriterlerine uygun biçimde çalışmaların seçilmesi
5. Çalışma kalitesini ve yanlılığının değerlendirilmesi
6. Verilerin elde edilmesi ve veri sentezlenmesi
7. Rapor ve bulguların yayınlanması.⁵

Sistemik bir incelemeyi değerlendirmek için, bazı temel sorulara cevap verilmesi gereklidir. Bu sorular aslında takip edilecek metodolojinin ana hatlarını belirlemektedir. Bu yönergeler (*guidelines*) şu şekilde ilerler:

⁵Heffernan, Catherine. Home page. Şubat 2009. <<http://www.drcath.net/toolkit/review.html>>

1. Konu iyi bir biçimde tanımlanmış mı?
2. Makalelerle ilgili araştırma kapsamlı mı?
3. Çalışmaları incelemeye dâhil etme kriterleri açık bir biçimde tanımlanıp uygun bir biçimde uygulamaya konulmuş mu?
4. Çalışmanın kalitesi (çift) kör ya da bağımsız inceleyciler tarafından değerlendirildi mi?
5. Eksik olan bilgi orijinal çalışmayı yapan araştırmacılardan talep edilmiş mi?
6. İncelemeye dahil edilmiş olan çalışmalar benzer etkiler göstermekte mi?
7. Genel bulgular sağlamlığı (güvenilirliği) açısından değerlendirilmiş mi (Yanlılığı, şansı, karmaşık durumları ve gerçek etkileri dikkate alın)?
8. Tüm tavsiyeler sunulan kanıtların kalitesine sağlam bir şekilde dayanmakta mı?

Diyabetle ilgili olarak klinik uygulama değişikliklerinde para değeriyle ilgili modellemeler yapan Hoomans ve arkadaşları, yukarıda bahsi geçen sekiz aşamanın bazı maddelerini uygulamış ve bazı çalışmaları mali denetleme (*audit*) açısından uygun bulmadıkları için meta analiz ve sistematik incelemeye değer bulmayıp dahil etme kriterleri gereği onları dışlamışlar, çalışmaya katmamışlardır (2009).

1.6. Sistematik İnceleme Çeşitleri

Sistematik inceleme denildiğinde, bu konuda göze çarpan kavramlar Sistematik incelemeler, öykü tarzı anlatımı olan (*narrative*) incelemelerden farklıdır. Anlatıma dayalı incelemelerde çalışma tarif edilir ancak sistemli olarak tanımlanmaz, kalitesi değerlendirilmez ve sentezlenmez. İstatistiksel metotlar (meta analiz) çalışmaların sonuçlarını bir özet ölçüğünde birleştirmek için kullanılabilir. Yaygın olarak, sistematik incelemeler, klinik yönergeler / rehberler (*guidelines*) geliştirme işinin bir parçası olarak kullanılır ve bu yüzden de tavsiyenin dayandığı kanıt düzeyini gösteren rakamsal değerleri içerir.⁶

⁶ Heffernan, Catherine. Home page. Şubat 2009. <<http://www.drcath.net/toolkit/review.html>>

Sistemantik inceleme çeşitleri başlığı altında karşımıza çıkan bir sınıflandırma, iki temel gruptan oluşmaktadır. Bunlardan birincisi (a) randomize kontrollü çalışmaların sistemantik incelenmesidir. Bu incelemeler etkililiği değerlendirmeyi hedeflemektedir; öte taraftan bireysel çalışmaların gücünü yok etmek gibi bir dezavantajı da vardır. İkinci tür sistemantik inceleme ise (b) analitik (gözlemsel) çalışmaların sistemantik incelemesidir. İlk grubun aksine, bu çalışmalar etkililiği değil riskleri (sebepleri) değerlendirmeyi amaçlar. Burada karşılaşılan yaygın problem ise bu tarzda incelemeler yapılırken yanlılık (*bias*) oluşması olasılığıdır.⁷

Sistemantik inceleme türleri olarak kabul edilebilecek konu başlıkları ‘meta-analiz’, Cochrane Kütüphanesi ve/ya Cochrane İşbirliği’, ‘kanıt hiyerarşisi/sıralaması’ ve ‘yayın taraflılığıdır’.⁸

1.6.1. Meta-analiz

‘Meta-‘ öneki Yunanca olup, ‘öte-‘ ya da ‘ikincil önemdeki anlam’ şeklinde Türkçeleştirilebilir. Bizim bağlamımızda (yani ‘analiz’ kavramı açısından) meta-analiz, analizlerin analizi biçiminde çevrilebilir. Meta-analiz, araştırılmakta olan etkilerin/sonuçların daha net rakamlarını elde etmek amacıyla; çeşitli çalışmaların kantitatif (niceleyici/rakamsal) biçimde sistemantik olarak bir araya getirildiği, öte yandan da tek tek bakıldığında çalışmaların içerisinde net olmayan konuların tartışıldığı ve bunlarla ilgili soru ve sorunların gündeme getirildiği sistemantik bir literatür tarama biçimidir.⁹

Oxford University Press tarafından yayınlanan *Systematic Review and Meta Analysis* (Sistemantik İnceleme ve Meta-Analiz) adlı kitabın giriş kısmında bu iki kavram şöyle karşılaştırılır: “Sistemantik incelemeler ve meta-analiz birbirinden çok farklı ancak araştırma sentezlerinde birbirleri ile çok iyi uyum sağlayan yaklaşımlardır. Birlikte kullanıldıklarında, bu yöntemler daha önceki çalışmalardan gelen kantitatif kanıtların tespiti, analizi ve sentezini

⁷ Heffernan, Catherine. Home page. Şubat 2009. <<http://www.drcath.net/toolkit/review.html>>

⁸ The Cochrane Collaboration Page. Mart 2009. <<http://www.cochrane.org>>

⁹ Comprehensive Meta-Analysis Page. Mart 2009. <http://www.meta-analysis.com/pages/why_do.html>

kapsar. Çok büyük çaptaki araştırmaları özetlemek, sosyal çalışmalara ve politikalara yeni bakış ağıları sunmak için kullanılabilirler” (Littell ve diğerleri, 2008).

Littell ve arkadaşlarına göre; sistematik incelemeler, sürecin her bir basamağında organize, şeffaf ve tekrar edilebilir (*replicable*) prosedürler kullanarak belirli bir soruya dayanan araştırmaları kapsamlı bir biçimde tespit eder ve sentezler. İyi sistematik araştırmalar hata ve yanlılığı minimize etmek için pek çok önlem alır. Bu bilhassa araştırma sentezlerinde çok önemlidir, zira yayın, dağıtım ve inceleme sürecinin yanı sıra orijinal çalışmalarda da yanlılıklar görülebilir ve bu yanlılıklar kümülatif hale gelebilir. Yanlılık belirgin bir biçimde etkileri abartabilir ya da küçük gösterebilir ve yanıltıcı sonuçlara varılmasına neden olabilir. Her iyi çalışma gibi, bir sistematik inceleme de ana amacını, kavramlarını, yöntemlerini önceden belirginleştiren bir protokol (detaylı plan) takip eder. Adımlar ve kararlar okuyucular inceleyicilerin yöntemlerini takip edip değerlendirebilsinler diye dikkatli bir biçimde belgelendirilir (2008).

Meta-analiz ise, belirli bir konuda ki ampirik bilgi birikiminin genel özetini oluşturabilmek için çeşitli çalışmalardan elde edilen kantatif sonuçları birleştiren bir dizi istatistiksel yöntemle denir. Çalışmalar arasında sonuç varyasyonlarını ve temel eğilimleri analiz etmek ve bir araştırmanın bütünlüğü içerisindeki hataları ve yanlılıkları düzeltmek için kullanılır. Orijinal çalışmalardaki sonuçlar genelde ‘etki büyüklüğü’ denilen bir ya da daha fazla sayıdaki ortak ölçüm birimlerine dönüştürülür ve daha sonra da çalışmalarla birleştirilir. Bu ise aynı şekilde kurulmuş ancak farklı ölçüm birimleri kullanan çalışmaları sonuçlarını sentezlememize ve farklı şekillerde bu sonuçları rapor etmemize imkân verir (Littell ve diğerleri, 2008).

Sistematik inceleme ve meta-analiz terimleri eş anlamlı değildir. Yayınlanmış pek çok meta-analiz sistematik inceleme değildir. Meta-analiz, sistematik incelemenin içine dahil edilebilir (edilmelidir de) ancak bu her zaman yapılmaz. Ancak bazı sistematik incelemeler başka sentez yöntemleri kullanırlar ya da hiç sentez kullanmazlar.

Örneğin, Cochrane İşbirliği ‘boş’ incelemeler yayınlar. Bu incelemeler sistematiktir çünkü yayınlanmış bir protokolda tanımlanan planlara göre gerçekleştirilmiştir ancak araştırmacılar inceleme için gerekli olan kriterlerden hiç birinin karşılanmadığını görürler (Bu tarz ‘boş’ incelemeler temel araştırmalarda yatırımların nerelerde gerektiğine karar veren siyaset yapıcılar açısından faydalı olabilmektedir). Tek bir sistematik inceleme, pek çok meta-analitik tekniğin kullanımına ilaveten, çeşitli sonuçların etkilerinin ayrı ayrı analizlerini de içeren çoklu meta-analizleri içerebilmektedir (Littell ve diğerleri, 2008).

Açıklamalardan anlaşıldığı üzere, bu iki kavram pek çok yerde çakışmakta ve birbirlerinin alanı içerisine giren uygulamalar ile kullanılabilirler. Meta analiz ve sistematik inceleme ile ilgili oluşmuş mitleri / efsaneleri ve gerçekleri bir tablo halinde sıralamak bu iki terimin karşılaştırılması açısından faydalı olacaktır.

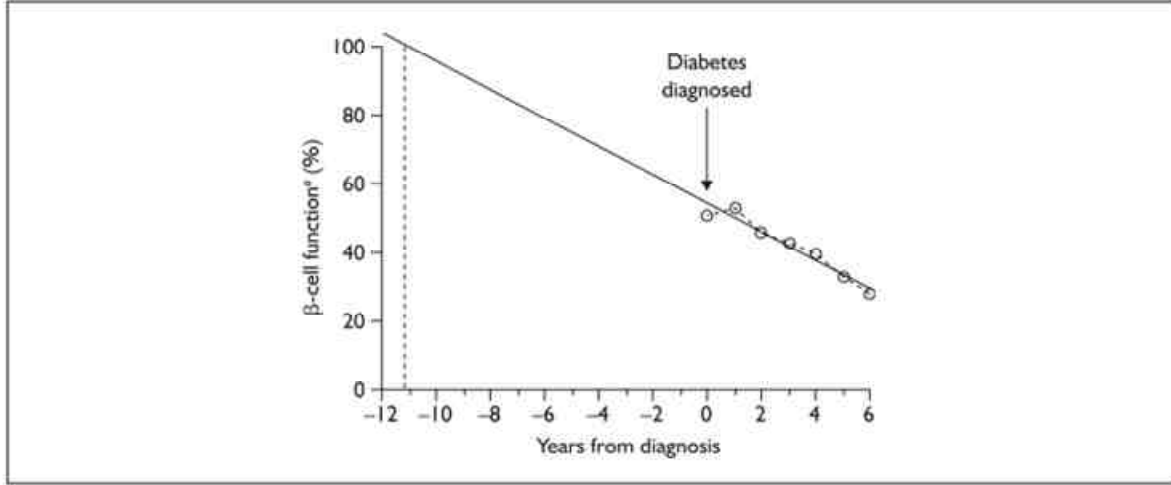
Tablo 1. Sistematik İnceleme ve Meta-Analizle ilgili Efsaneler ve Gerçekler

EFSANE	GERÇEK
Meta-analiz biyomedikal araştırmalardan doğmuştur ve tıbbi bir bakış açısı gerektirir.	Meta-analiz temelde sosyal ve davranış bilimsel çalışmalardan türemiştir ve tıp dışında yaygın olarak kullanılır.
Sistematik incelemeler ve meta-analiz sadece tedavi etkileri olan çalışmaların analizleri için uygundur.	Bu yöntemler pek çok araştırma türü için uygundur. Meta analiz; korelasyonlar, epidemiyolojik veriler (insidans ve prevalans oranları gibi) tanı testlerinin doğruluğu, prognostik doğruluk (etiyojik faktörler ve risk faktörleri gibi) ve tedavinin etkileri gibi konuların sentezlenmesinde kullanılır.
Sistematik incelemeler sadece randomize kontrollü alışmaları (RKÇ) içerebilir (içermelidir).	Pek çok sistematik inceleme vaka-kontrol çalışmaları, zaman aralığı verilmiş zaman-seri tasarımları, eşit olmayan karşılaştırma grupları (genelde eşleştirme ile), ve RKlar gibi randomize olmayan tasarımları içermektedir. Araştırma soruları uygun tasarımları belirlemektedir.
Meta-analiz pek çok çalışmadan oluşmalıdır.	Meta-analiz sadece iki çalışma ile yapılabilir.
Meta-analiz büyük çalışmalar gerektirmektedir.	Orijinal çalışmalardaki örneklem byklğu uygun bir dahil etme kriteri değildir. Küçük örneklemelerin taraflılığı ile ilgili testler ve düzeltmeler mevcuttur. Meta-analizler tek konulu tasarımlarla (bireysel hasta verileri olarak da bilinen [IPD]) kullanılabilirler.
Meta-analizler orijinal çalışmalardaki kalite (geçerlilik) sıkıntılarını çözebilir.	Çalışma kaliteleri incelenebilir, analizler hangi çalışma niteliklerinin önemli olduğunu tespit edebilir ve daha yüksek kaliteli çalışmaların sonuçları vurgulanabilir. Meta analiz orijinal çalışmaların kalitesini düzeltmez (anlamsız veri dışarı mantığı).

Kaynak: Littel, J H., Corcoran J. ve Pillai V. 2008. *Systematic Review and Meta-analysis*. New York: Oxford University Press. (s. 5)

Elbette, meta-analiz literatür içerisinde kavram kullanımından doğan kusurları düzeltemez. Meta-analizler bir grafik biçiminde ifade edilebilirler ve bu nedenle de sayısal olarak x ve y eksenleri üzerinde artan ve azalan değerler olarak gösterilebilirler (Culyer, 2005). Aşağıdaki grafik, Tip 2 diyabetle ilişkili olarak β -hücre fonksiyonlarının teşhis sonrası yıllarda durumunu gösteren bir meta-analiz grafik örneğidir.

Şekil 1. Meta-analiz Grafik Örneği



Kaynak: Black, C., Cummins, E., Royle, P., Philip, S., ve Waugh, N. 2007. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, Vol. 11: No. 33.

Sistemik incelemeler meta analiz ile bir tutulamazlar. Genelde konunun dâhil olduğu alan yenidir veya yeni gelişmektedir ya da fonları yetersizdir ve bu yüzden de meta analiz gerçekleştiriminin zor olduğu deneysel çalışmaları içermez. Ya da meta analizin mümkün olmadığı anlamına gelen çalışma sonuçlarının çok büyük oranda heterojen olduğu durumlar söz konusudur. Sistemik incelemelerin sonuçları kalitatif / niteleyici olarak rapor edilebilir. Burada asıl önemli olan incelemenin sistemli olarak gerçekleştirilmiş olmasıdır ve bu yüzden yinelenabilir bir çalışmadır (yani sizin protokolünüzü kullanarak birisi incelemeyi tekrar yaptığında sizinkiyle aynı sonuçları elde etmesi beklenir).¹⁰

Trisha Greenhalgh (1997) ise bu iki kavramı alt alta sıralayarak benzerliklerini şu şekilde açıklamıştır: “Sistemik inceleme açık (*explicit*) ve yeniden kullanılabilir

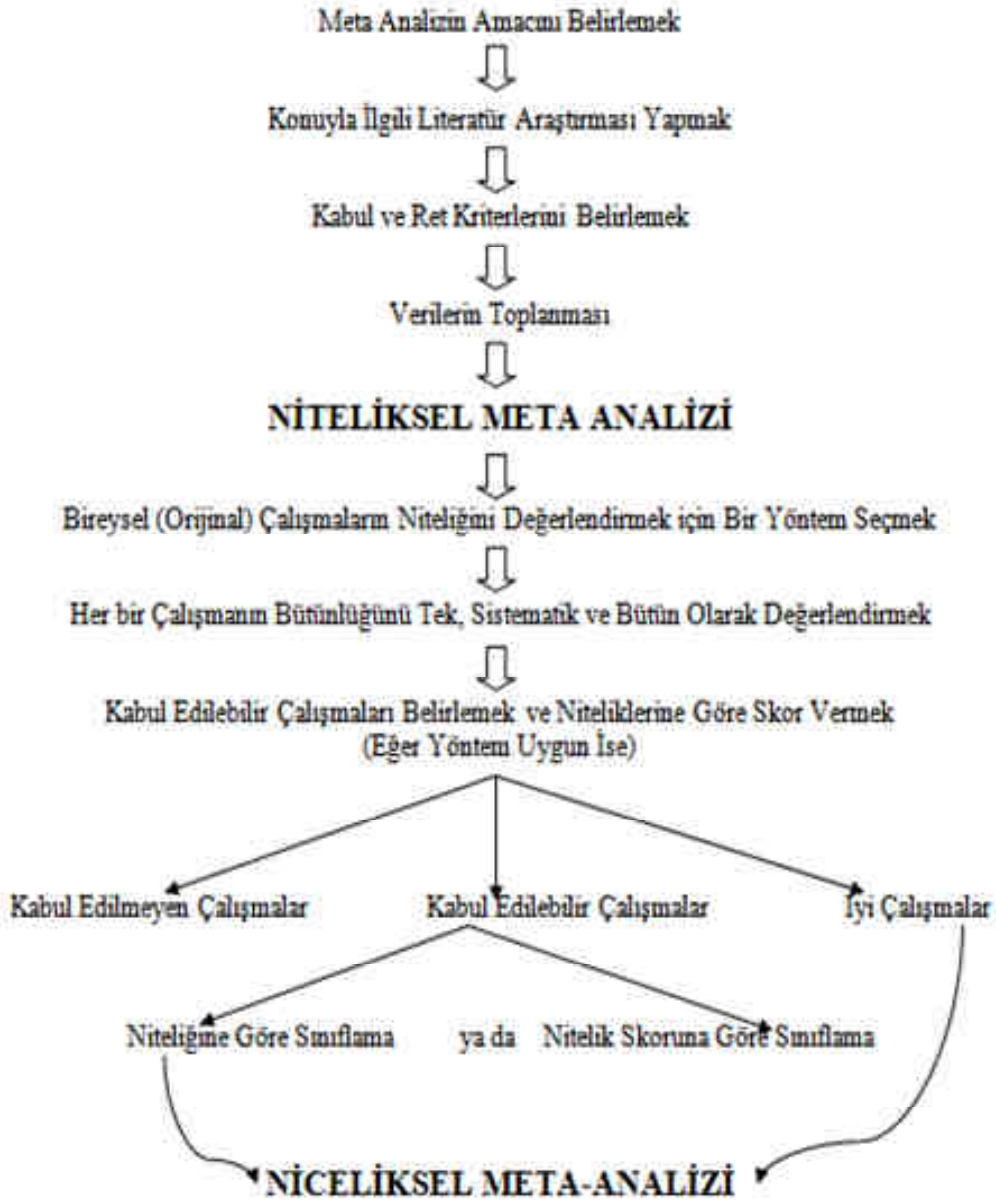
¹⁰ Heffernan, Catherine. Home page. Şubat 2009. <<http://www.drcath.net/toolkit/review.html>>

(*reproducible*) yöntemler kullanmış olan ana çalışmaların gözden geçirilmesi/incelenmesidir (*overview*). Meta-analiz ise, benzer şekilde aynı hipotezi ele alan iki ya da daha fazla temel çalışmanın sonuçlarının matematiksel sentezidir. Meta-analiz bir sonucun kesinliğini arttırabilmesine karşın, incelemede kullanılan metotların geçerli ve güvenilir olmasının temini için önemlidir.¹¹

Temel ve Karaağaoğlu'nun (2001) meta-analiz yöntemlerini niteliksel ve niceliksel olarak ikiye ayırdığı ve pek çok farklı yöntemi ele aldığı "Tıpta Meta-Analizi" adlı makalede, meta-analiz basamakları bir akış şeması şeklinde gösterilmektedir:

¹¹BMJ Page. Mart 2009. <<http://www.bmj.com/cgi/content/full/315/7109/672>>

Şekil 2. Meta-analiz Akış Şeması



Kaynak: Temel A M., ve Karaağaoğlu E. 2001. Tıpta Meta Analizi. *Hacettepe Tıp Dergisi* ,32(2): 184 – 190: s. 188

Sadece tıp alanında değil aynı zamanda hemen her disiplinde – biyolojiden, toksikolojiye, klinik çalışmalardan, aile hekimliğine ve hayvan çalışmalarına kadar akla gelebilecek hemen her bilimsel alanda karşımıza çıkan bu analiz türleri pek çok akademik çalışmanın geçerliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesinde ana kriter kabul edilmektedir (Knight, 2007).

1.6.2. Cochrane Kütüphanesi ve İşbirliği / Ortak Çalışma Platformu

Cochrane Library (Kütüphanesi) ya da Cochrane Collaboration (İşbirliği) ismiyle internette görebileceğiniz bu örgütlenme (www.cochrane.org), tıbbi koşulları iyileştirme amacıyla geliştirilen teknolojilerin verimliliğini ve etkililiğini sistematik incelemeler ve meta-analizlerle gerçekleştirmeyi amaçlayan bir derlemeyi bir araya getiren ve geliştiren araştırmacılar, klinikçiler, doktorlar, tüketiciler ve kullanıcılardan oluşan uluslararası bir ağıdır (Culyer, 2005).

Şekil 3. Kanıt Piramidi Cochrane Kütüphanesi



Kaynak: Emel Kaynak. Cochrane Library. 16 Mayıs 2008. <www.ulak.net.tr/cabim/ekual/toplanti/izmir/cochrane.ppt>

1.6.2.1. Cochrane Kütüphanesi

Cochrane Kütüphanesi ('kokrı:n' diye okunmaktadır), *The Cochrane Library*; hasta bakım alanlarındaki (hastaneler, sağlık kuruluşları vb.), her düzeyde araştırma, öğrenme, finanse etme ve idare etmeden sorumlu olanları bilgilendirmek için yüksek kalitede veri sağlayan veritabanlarını içeren bir koleksiyondur. Cochrane Kütüphanesi; her çeşit koruyucu sağlık hizmetleri sunan doktor, hemşire, bakıcı, sağlık alanında çalışan profesyoneller, politika üreticileri ve hastalar için tedavilerin etkililiği hakkında güncel kanıtlar sunmaktadır. Cochrane dergileri, klinik tedavi kararları verebilmek adına gereken en üst düzey kanıtları temsil etmektedirler. The Cochrane Kütüphanesi; Cochrane dergilerine ek olarak, diğer sistematik dergi özetleri, teknoloji incelemeleri, iktisadi değerlendirmeler ve bireysel klinik deneyimler gibi başka güvenilir bilgileri de tek bir kaynaktan sunmaktadır.¹²

- Cochrane Kütüphanesi sağlık hizmetlerinin etkilerine ilişkin kanıtları içeren güvenilir bir kaynaktır.
- Cochrane Kütüphanesi, kanıta dayalı, kaliteli ve bağımsız sağlık hizmetleri veritabanlarının derlenmesiyle oluşturulmuştur ve kullanıcılara tanı ve tedavi seçeneklerine ilişkin geniş bilgiye dayalı tercihler yapma fırsatını verir.
- Dünyada sağlık personeli için "altın standart" oluşturan bir kaynak olarak tanımlanmaktadır.
- 21. Yüzyılın sağlık hizmetleri sadece bireylerin tıbbi becerilerine değil, her müdahalenin etkinlik ve verimlilik durumunun hekimlere, hastalara ve yasama organlarına açık olmasına da bağlıdır. Bu yaklaşıma, "Kanıt Dayalı Tedavi" adı verilmektedir.¹³

1.6.2.2. Cochrane İşbirliği Nedir?

- Wiley, Cochrane İşbirliği'nin (Cochrane Collaboration) bir parçası olarak Cochrane Kütüphanesi'nı yayımlamaktadır.

¹² Çukurova Üniversitesi Kütüphanesi. Elektronik Kaynaklar-Veri Tabanları . Mart 2009. <<http://library.cu.edu.tr/veritabani2.asp?id=419>>

¹³The Cochrane Collaboration Page. Mart 2009. <<http://www.cochrane.org/reviews/clibintro.htm#library>>

- Cochrane İşbirliği, epidemiyolojinin bir bilim dalı olarak geliştirilmesine büyük katkılarda bulunan İngiliz tıp araştırmacısı Archie Cochrane'in onuruna bu adı almıştır.
- Cochrane İşbirliği, sağlık müdahalelerinin etkileri konusunda sistemli incelemeler hazırlamak, bulundurmak ve bunlara erişim sağlamak yoluyla insanların sağlık hizmetleri hakkında bilgiye dayalı kararlar vermesine yardımcı olmayı hedefleyen uluslararası bir kurumdur.¹⁴

Cochrane oluşumunun geliştirdiği sistematik analiz, sağlık camiasının ve tıbbi araştırmacılar dünyasının vazgeçilmez ortak bir kriteri haline gelmiştir. Nitekim Tip 2 diyabetle ilgili sistematik çalışma yapan hemen her araştırmacı MEDLINE gibi veritabanları ile birlikte Cochrane Kütüphanesine de bakmayı ihmal etmemiştir (Hoomans, 2009; Rodgers, 2009; Picot, 2009) Tez analizi yapan araştırmacılar bir şekilde Cochrane incelemesini yaparak araştırma süreçlerini biçimlendirmektedirler. Bu nedenle, internet sitesinin kurucuları, oldukça rağbet edilen popüler bir araştırma platformu oluşturmuşlardır. Nasıl bir sistematik inceleme ve yöntemler önerildiği aşağıdaki bölümde açıklanmıştır.

1.6.2.3. Cochrane İncelemeleri için Genel Yöntemler

- İlk Aşama: Araştırma sorusunun tanımlanması ve çalışmaların dahil edilmesi için kriter geliştirme
- İkinci Aşama: Çalışmaların araştırılması
- Üçüncü Aşama: Çalışmaların seçilmesi ve veri toplama
- Dördüncü Aşama: Dâhil edilen çalışmalarda taraflılık riskinin değerlendirilmesi
- Beşinci Aşama: Verilerin analizi ve meta-analizlerin üstlenilmesi
- Altıncı Aşama: Taraflı yayın olduğu rapor edilen çalışmaların tartışılması
- Yedinci Aşama: Sonuçların ve 'Bulgu Özeti' tablolarının sunulması
- Sekizinci Aşama: Sonuçların yorumlanması ve sonuçlar çıkarma¹⁵

¹⁴WIKIPEDIA. The Free Encyclopedia. Mart 2009. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cochrane_Collaboration>

¹⁵MRC Biostatistics Unit Page. Mart 2009. <<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook>>

Cochrane Kütüphanesi dışında internette araştırmacıların başvurduğu diğer inceleme siteleri de mevcuttur. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> ve MedLine: <http://vsearch.nlm.nih.gov/> gibi bu alanda popüler sitelerin yanı sıra, University of York'un sistematik inceleme sitesi: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>, Bandolier: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/>, Kanıta dayalı tıp merkezinin internet tabanlı arama sitesi: <http://www.cebm.net/>. Ayrıca, EMBASE, NHS EED, HTA, CRd BIOSIS ve Science Citation Index gibi bazılarını daha öncede saydığımız pek çok diğer veritabanı 7 gün, 24 saat araştırmacıların hizmetindedir.

1.6.3. Kanıt Hiyerarşisi/Sıralaması

Kanıtların hiyerarşisi yani sıralanması veya öncelik verilmesi, ilaç kullanımının desteklenmesinde ve diğer tıbbi ürünlerde ve uygulama süreçlerinde kanıtların kuvvetliliğini etiketlendirmek için kullanılan bir prosedürdür. Bu tip sıralamalar sistematik incelemelerde çok sık kullanılan bir yöntemdir. Buradaki sıralama aşağıdaki gibidir:

1. En azından uygun biçimde tasarlanmış, rastgele seçilmiş (randomized) kontrollü deneylerden gelen kanıt.
2. Tesadüfi seçim yapılmaksızın gerçekleştirilmiş ancak iyi tasarlanmış birkaç kontrollü deneyden gelen kanıtlar.
3. Farklı yazarlar tarafından yapılmış iyi tasarlanmış vaka – kontrollü birkaç çalışmadan gelen kanıtlar.
4. Gözleme dayalı çalışmalardan, zaman tutularak yapılmış (time-series) ya da kontrolsüz deneylerden elde edilen kanıtlar.
5. Uzman görüşü (Culyer, 2005).

Tıbbi araştırmaları incelerken yapılan tüm bu hiyerarşik seçimler, deneylerin ya da yapılan çalışmaların değerlendirilmesi ve sistematik olarak incelenmesi sırasında dikkate alınması gereken tercihlerdir. Bu nedenle, bu kriter, araştırmacının yapılan çalışmalarını sıraya koyarken en azından hangi çalışmalara daha ciddi bir yaklaşım sergileyeceği konusunda fayda sağlamaktadır.

1.6.4. Yayın Tarafllığı

Yayın Tarafllığı (bazen tesadüfî ve kasıtsız olabilmektedir) akademik dergiler için makale seçen editörler tarafından kullanılan kriterlerden kaynaklanan tarafllık – ya da önyargı – olarak tanımlanabilir. Bu tarafllık (eski yayınların teyit edilmesinden daha çok) yeni yayınları seçme eğilimi, ('bilinmemektedir' ifadesinden kaçarak) 'olumlu' sonuç veren çalışmalarını tercih etme yönelimi ve (araştırmayı inceleyen ekibe uzak bir dili / jargonu nedeniyle) tanıdık bir akademik bağlam dili seçen çalışmalara öncelik verme eğiliminden kaynaklanabilmektedir (Culyer, 2005).

Egger ve Smith tarafından yazılan "Çalışmaların Seçiminde ve Yerinde Meta-Analiz Yanlılığı" (Meta-analysis Bias in Location and Selection of Studies) adlı makalede 'yayın tarafllığı' ile ilgili en çarpıcı ifade, bazı makalelerin asla yayınlanmadığıdır. Şayet yayınlanmama sebebi çalışmanın sonuçları ile ilgili ise, bu durumda meta-analizin sonucunun da çok ciddi biçimde yanlı olacağı açıktır. Tamamen kurgusal olarak, hastalık üzerinde hiçbir etkisi olmayan farazi bir tedavi varsayımından hareket ile; bunun faydalı bir etkisinin olduğunu söyleyen çalışmalar yayınlanabilirken, bunun tersini ileri süren aynı miktarda verisi olan çalışmalar yayınlanmadan kalabilmektedir. Bu durumda, yayınlanmış çalışmaların meta-analizi aldaticı bir faydalı tedavi etkisi tespit edecektir. Kanser kemoterapisi alanında, uluslararası çalışma kayıtlarında yer alan sonuçlar ile literatür taramasının sonuçlarının karşılaştırılması yoluyla bu durum aslında ortaya konulmuştur (1998).

Bunlara ek olarak, (a) İngiliz dilinin kullanımından kaynaklanan yanlılık (Almanca, Fransızca, Portekizce gibi diğer dillerin; az gelişmiş ülkelerin dillerinin göz ardı edilmesi), (b) kullanılan veri tabanlarının seçiminde gösterilen yanlılık (sadece Medline ya da PubMed gibi tarama araçlarının tercih edilip Embase gibi araçların taramaya dahil edilmemesi gibi), (c) alıntı yanlılığı (*citation bias*), çalışmaların seçimi ve alıntı yapılması hususunda görülen yanlılık, (d) çoklu yayın yanlılığı (aynı yayının farklı yerlerde farklı kişi ya da isimler altında yayınlanması verilerin gereksiz yere çoğalması ve sonuçların meta-analizini yanıltıcı biçimde yönlendireceği anlamına gelmektedir), sonuncu yanlılık durumu ise (e) verilerin temininde

(bazı veriler matbu haline erişilemediği için araştırmaya dahil edilmeyebilirler) ortaya çıkan yanlılıktır (Egger ve Smith, 1998).

BÖLÜM II. MALİYET ETKİLİLİK

2.1. Maliyet Etkililik Kavramına Giriş

Sistematik inceleme ve bu inceleme türünün alt başlıklarını açıkladıktan sonra bu çalışmanın ikinci ayağını oluşturan ve konunun ekonomik ve finansal boyutuyla ilişkili olan maliyet etkililik kavramı üzerinde durulacaktır. Çalışmada detaylı bir şekilde açıklanacak olan maliyet etkililik analizi kavramına giriş yapmadan önce, en genel sözlük anlamıyla maliyet etkili(lik) kavramını açıklamak gereklidir.

Oxford Business English Plus CD-Rom'da (Oxford İş İngilizcesi Sözlüğü) 'maliyet etkililik', "harcanan para için olası en iyi kârı veya faydayı elde etme" ifadesiyle tanımlanırken (2005), aynı kavram *Longman Business English Dictionary CD-Rom*'da (Longman İş İngilizcesi Sözlüğü) "maliyetlerle ilişkili olarak olası en iyi avantajları sunma faaliyeti" (2007) biçiminde ifade edilmiştir. Her iki tanım da olası en geniş anlamıyla bu kavramı açıklamıştır. *Dictionary of Economics* (Ekonomi Sözlüğü) ise 'maliyet etkililik' (*cost effectiveness* ve *cost efficiency*) kavramını "ister kamu sektöründe isterse de özel sektörde olsun, istenen sonuca erişmenin en ekonomik yolu" (2006) sözcükleriyle tanımlanmıştır.

Dictionary of Health Economics'e (Sağlık Ekonomisi Sözlüğü) göre, 'maliyet etkililik analizi', "aynı yarara sahip; ya da çıktı, sonuç veya diğer kazanım ölçütleri bakımından ortak bir birimle ifade edilebilme özelliğine sahip olan çeşitli alternatif eylem planlarının maliyetlerini karşılaştırma yöntemidir". Bu prosedür, faydaların (*benefit*) parasal açıdan değerlendirilmesinin zor olduğu durumlarda – yani ölçülebilen (*measurable*) ancak ortak bir ölçek ile ölçülmesi mümkün olmayan (*non-commensurable*) ya da hedeflerin/amaçların sağlık açısından belirlendiği durumlarda kullanılmaktadır (Culyer, 2005).

Bu haliyle bu sözcük, maliyet fayda analizine (*cost benefit analysis*) benzemektedir ancak aralarındaki farklılık; fayda teriminin – parasal terimlerle ya da ortak bir ölçek ile

ölçülmesi mümkün olmayan çeşitli faydalar açısından ifade edilmekten daha ziyade, elde edilen homojen sonuçlar dizini ile ifade edilebilmesidir. Bunlar ‘kurtarılan yaşam yılları sayısı’, ‘hastaliksız geçen günlerin adedi’ gibi doğal birimler olabilir; karşılaştırılan prosedürlere ait özel birimler de (bir yararın iyileşme hızı gibi) olabilir veya (kaliteye ayarlı yaşam yılı gibi) genel (*generic*) birimler de olabilir; böylelikle, maliyet etkililik karşılaştırmalarının, pek çok farklı teknoloji ve hasta grupları arasında yapılabilmesi mümkün kılınmaktadır (Culyer, 2005).

Benzer bir karşılaştırma da Cambridge University tarafından yayınlanan *Medical Statistics from A to Z: A Guide for Clinicians and Students* (A’dan Z’ye Tıbbi İstatistik: Öğrenciler ve Doktorlar için Bir Rehber) adlı kitapta Culyer’inkine yakın ifadelerle kullanılmıştır: “Maliyet etkililik analizi marjinal (*incremental*) tıbbi maliyetler ile alternatif sağlık hizmetleri programlarının sağlık çıktıları karşılaştıran ekonomik bir analizdir. Maliyet fayda (*cost benefit*) analizinin aksine, sağlıkla ilgili etkiler kazanılan yaşam yılları, hastalık belirtileri olmadan geçirilen günler, kaçınılmış vakalar, vs gibi birimlerle ifade edilir. Ancak, çoğu durumda, hem maliyet yarar hem de maliyet etkililik analizlerinden elde edilen çıktılar, benzer sonuçlara ulaştırmaktadır” (Everitt, 2006).

Her ne kadar böyle bir terminolojik seçimin pek bir pratik avantajının olmadığı görünse de, sağlık ekonomisi alanındaki bilim insanları, maliyet yararlanım analizi (*cost utility analysis*) teriminin kullanımının daha çok ikinci türdeki analizler için (*generic*) yapılmasını tavsiye etmektedirler. Maliyet fayda analizinde (*cost benefit analysis*) gündeme gelen – perspektif, çıktıların kapsamı, indirgeme oranı, duyarlılık analizi ve modelleme gibi – bir takım sorunlar maliyet etkililik analizinde de ortaya çıkabilmektedir (Culyer, 2005).

Alan ile ilgili yapılmış akademik çalışmalarda, giriş bölümlerinde konu araştırmacılara sunulurken ‘maliyet etkililik’ kavramına değinilmektedir. Rosen ve diğerlerinin (2005) “Orijinal Maliyet Etkililik Analizlerini Rapor eden Tebliğ Özetlerinin Kalitesi” isimli makalelerinde yaptıkları tanıma göre ‘maliyet etkililik analizi’, “nispi maliyet ve faydayı belirlemek için iki ya da daha fazla alternatif yaklaşımı karşılaştıran çalışmalara” denmektedir.

Levin ve McEwan tarafından kaleme alınan *Cost-effectiveness Analysis: Methods and Applications* (Maliyet Etkililik Analizi: Yöntemler ve Uygulamalar) adlı kitapta, maliyet etkililik analizi (MEA), "... belirli bir çıktıyı elde etme/üretme ile ilgili olarak bunların maliyetlerine ve etkilerine bağlı olarak alternatiflerin değerlendirilmesidir" (2001) diye tanımlanmaktadır.

Maliyet etkililik analizi gerçekleştirilen sağlık uygulamasının ekonomik açıdan değerli olup olmadığını belirlemesinin yanı sıra, uygulamanın maliyet ve sağlık üzerindeki etkilerini de karşılaştırır. Burada elde edilen kazanım ya da kazanç rakamsal olarak ifade edildiğinde bu para-dışı birimler kullanılarak, kazanılmış yaşam yılı ya da geçirilmiş sağlıklı günler gibi birimlerle ifade eldir. Bu haliyle, maliyet fayda analizine benzemekte ancak maliyet yarar / kazanç analizinden ayrılmaktadır (Öksüz ve Malhan, 2005b).

Diyabetle ilgili klinik uygulamaların değiştirilmesinin parasal değeriyle bağlantılı olarak, maliyet-etkililiğini ölçmeyi amaçlayan çalışmada, Hoomans ve diğerleri, (2009): "klinik uygulamaları değiştirmek amacıyla, rehberlik uygulaması için kaynak tahsisatı konusunda karar vermek, hem klinik rehberlikleri hem de uygulama stratejilerini kuşatan belirsizlik bağlamında ele alınmak durumundadır" diyerek, bu işlemin aslında hem zahmetli bir süreç olduğunu hem de belirsizlikler içinde bir tür yön bulma çabası olduğunu dolaylı olarak ifade etmektedir.

Maliyet-etkililik ile ilgili en kapsamlı açıklamalardan biri de Öksüz ve Malhan'dan gelmiştir. Konuyu karşılaştırmalarla destekleyen bu açıklamalarda etkililik kavramının anlamı ve olası dezavantajları da yer almaktadır.

MEA, MKA'da kazançların parasallaştırılmadığı bu yüzden de net kazançların hesaplanamayacağı bir analiz şeklidir. Bunun yerine bir etkililik ölçütünün kurtarılan hayatlar gibi birim başına düzenleme maliyeti hesaplanır. MEA bir politikanın sosyal refahı artırıp artırmayacağı konusunda bir fikir veremese de MKA gibi MEA da sosyal refahtan en az ödün verilerek istenilen hedefe ulaşan politikanın belirlenmesinde, maliyet etkililikler yönünden

alternatif politikaların karşılaştırılmasında yardımcı olabilir. Sağlık faydalarının parasallaştırılmasını önlediği için MEA, MKA'dan daha az tartışmaya yol açar ve tek bir etkinlik ölçütünün kullanılması ile daha kolay idare edilip aktarılabilir.

Ne yazık ki MEA'nın bu avantajlarının yanında dezavantajları da vardır. Sosyal refah açısından sonuçlar yanıltıcı olabilir çünkü; refahtan en az kayıp en az maddi kayıp anlamına gelmeyebilir. Ayrıca, MEA kesin olarak yalnızca kurtarılan yaşamlar gibi bir getirisi olan politikaları, getirileri orantısız olarak artan politikaları ya da getirileri sağlık indeksiyle açıklanan politikaları değerlendirebilir. Sonuç olarak belirsizliği MKA dan daha basit ele alır ve MKA kadar karşılaştırma olanağı sunmaz (Öksüz ve Malhan, 2005a).

Yukarıda maliyet etkililik kavramı genel ifadelerle tanımlanırken, ekonomi sözlüklerinde yer alan açıklamalara ve genel girişlere yer verilmiştir. Bunu ardından, sağlık alanında maliyet etkililik teriminin hangi bağlamlarda nasıl kullanıldığının açıklığa kavuşturulması gereklidir.

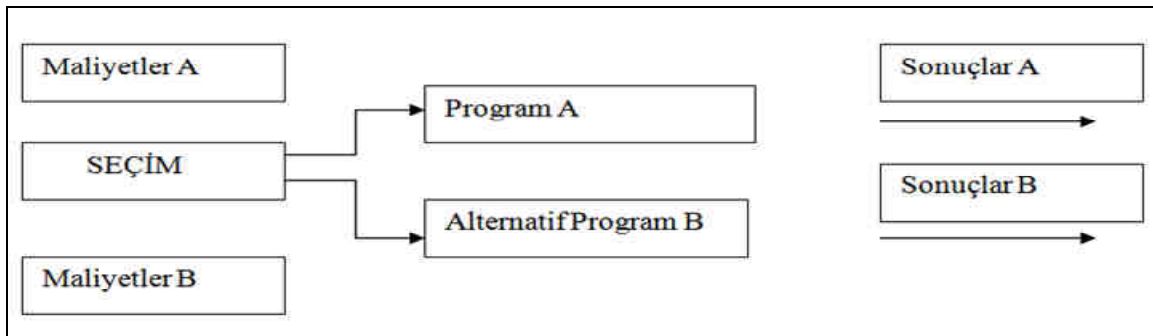
2.2. Ekonomik Değerlendirme Aracı Olarak Önceliklerin Belirlenmesi

Oxford University Press yayınları tarafından basılan *Cost-effectiveness in Health and Medicine* (Sağlık ve Tıpta Maliyet Etkililik) isimli kitapta bu kavramı sağlık alanı terminolojisine uygun biçimde örneklendirerek şöyle açıklamaktadır: “Maliyet etkililik analizi, farklı sağlık müdahalelerine yapılan harcamaların karşılaştırmalarının etkilerini değerlendirmek için tasarlanmış bir yöntemdir. Örneğin, sigarayı bırakma kampanyası için, belirli bir miktardaki paranın devlet tarafından harcanmasının, aynı miktardaki paranın kolorektal görüntülemeye harcanmasına kıyasla sağlık üzerinde daha çok ya da daha az etkisinin olup olmayacağını bilmek isteyebiliriz. [Bu nedenle] maliyet etkililik analizi karar verme sürecinde gruplar ya da bireyler tarafından kullanılabilir, ancak burada üzerinde durulması gereken toplumsal düzeyde kaynak tahsisatıdır” (1996) denilmektedir.

Hizmetlerin devlet tarafından karşılandığı veya fiziksel gereçlerin doğrudan ya da dolaylı olarak kontrol edildiği bölgelerdeki sağlık sistemlerinde, sağlık önlemleri maliyetlerin ve yararların net olarak değerlendirilmesini ciddi bir sorun haline getirmektedir. Bu nedenle alternatiflerin iyi değerlendirilmesi, değerlendirmelerde tüketici seçimlerinin dikkate alınması, kabul edilebilir taslakların ortaya konulması gerekebilir (Öksüz ve Malhan, 2005b). Bu durum doğal olarak maliyet etkililiği önemli bir analiz aracı olarak karşımıza çıkarmaktadır.

Drummond ve diğerlerinin yazdığı, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (Sağlık Hizmetleri Programlarının Ekonomik Değerlendirilmesine Yönelik Yöntemler) adlı eserde karar alma mercilerinin ekonomik değerlendirme yaparken, önlerine çıkan her iki alternatif eylem planlarının hem maliyetler hem de sonuçlar açısından değerlendirildiğini ifade eder (2005). Buna benzer pek çok karşılaştırma Tip 2 diyabetli hastalara sunulan farklı ilaç tedavilerinin hem klinik hem de maliyet etkililiğini karşılaştıran çalışmaları sistematik olarak inceleyen makalelerde yer almaktadır. Örneklendirmek gerekirse, 1999 – 2002 yılları arasında diyabetten kaynaklanan nöropati ve mikroalbuminürinin prevalansını karşılaştıran Palmer ve diğerleri, (2008) optimal tedavi ile tarama maliyetlerini karşılaştırmış ve bazı modellemeler (Monte Carlo) kullanarak bir maliyet oluşturmaya çalışmışlardır. Böylesi bir sistemin işleyişine dair kullanılan akış diyagramı aşağıdaki gibi temel bir mantık ile çalışmaktadır:

Şekil 4. Ekonomik Değerlendirme

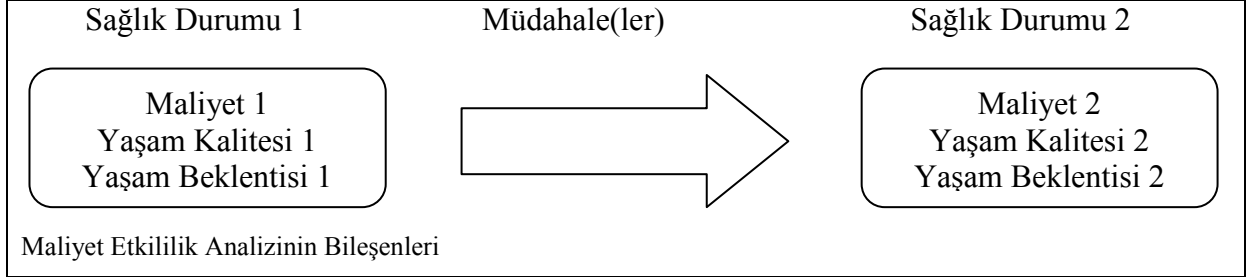


Kaynak: Drummond, M F., Sculpher M J., Torrence G W., O'Brian B J. ve Stoddart G L. 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford Medical Publications.

Yukarıdaki ekonomik değerlendirmeye benzer bir sağlık durumu değerlendirme şeması Peter Muennig'in kaleme aldığı *Cost Effectiveness Analyses in Health: a Practical*

Approach (Sağlıkta Maliyet Etkililik Analizi: Pratik Bir Yaklaşım) isimli kitapta yer almaktadır (2008). Bu değerlendirmenin ardından gelecek olan maliyet etkililik şemasının da benzer bir mantıkla tasarlandığı görülecektir (Şekil 5).

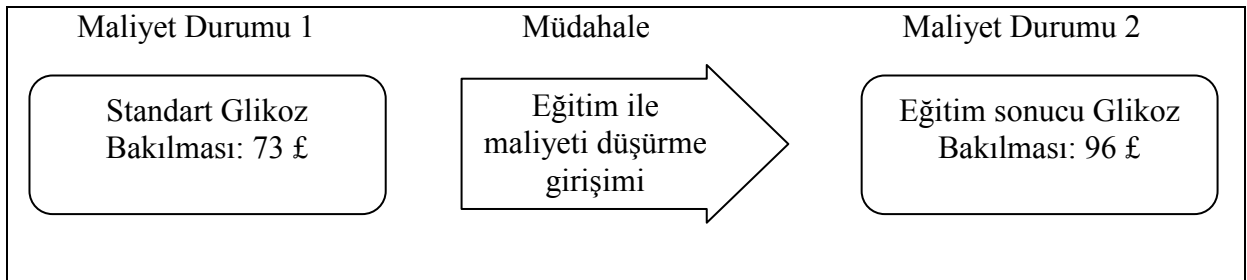
Şekil 5. Maliyet Etkililik Analizinin Bileşenleri



Kaynak: Muennig, P. 2008. *Cost Effectiveness Analyses in Health: a Practical Approach*, Wiley & Sons, San Francisco.

Simon ve diğerleri tarafından yazılan makalede (2008), insülin gerektirmeyen Tip 2 diyabetli hastaların kan glikozlarına kendi başlarına bakmalarının maliyeti ile bir eğitim alarak bakmalarının maliyeti karşılaştırılmıştır. Çıkan sonuç kendi kendine glikozuna bakan ve bunu değerlendiren hastaların daha çok maliyete ve daha az yaşam kalitesine ulaştıkları görülmüştür. Böyle bir etki standart bakım ile karşılaştırıldığında her ne kadar başta ucuza mal olacakmış gibi görünse de pratikte daha maliyetli olacağı yapılan randomize çalışmayla ortaya konulmuştur. Bu basit bir biçimde şema haline dönüştürülecek olursa, aşağıdakine benzer bir görüntü oluşacaktır.

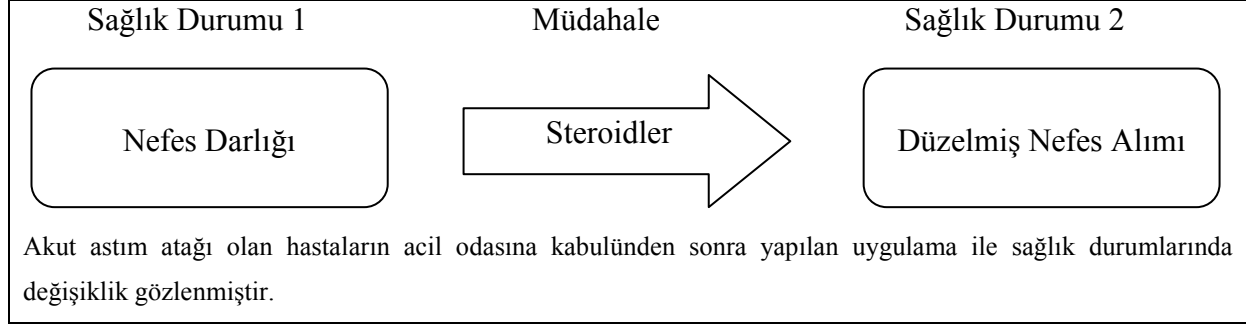
Şekil 6. Sağlık Müdahalesinin Mali Etkisi



Kaynak: Simon J., Gray A., Clarke P., Wade A., Neil A. ve Farmer A. 2008. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008;336:1177-1180 (24 May).

Benzer bir durum nefes darlığı problemi ile ilgili olarak ilaç kullanımı (müdahale) sonucu görülen değişiklik, oluşan sağlık durumu Muennig (2008) tarafından şemalaştırılmıştır.

Şekil 7. Sağlık Müdahalesinin Etkisi



Kaynak: Muennig, P. 2008. *Cost Effectiveness Analyses in Health: a Practical Approach*, Wiley & Sons, San Francisco.

Nefes darlığı ile ilgili sıkıntı steroid uygulamasından sonra düzelmeye göstermiş ve hasta(lar)ın yaşam kalitesinde olumlu yönde bir gelişme kaydedilmiştir. Elbette bu müdahalenin bir maliyeti söz konusudur. Bu şemada sadece tek bir uygulama ortaya konulmuş ve bu uygulamanın bir alternatifinden; dolayısıyla maliyet etkililiğinden veya bunun analizinden bahsedilmesi mümkün değildir, ancak aşağıdaki tabloda alternatifler ortaya konulmuştur. Burada farklı maliyetler ve farklı yaşam kalitesi değerleri ve yaşam beklentilerinden bahsedilebilir (Drummond ve diğerleri, 2005):

Bu tabloda (Tablo 2), farklı alternatifler arasında yapılan tercihin sonuçlarının ne şekilde belireceği kutucukların içerisinde değerlendirilmiştir. Bir taraftan alternatifler karşılaştırılırken, diğer taraftan alternatiflerin doğuracağı sonuçlar ve maliyetler incelemeye tabi tutulmuştur.

Tablo 2. Sağlık Hizmetlerinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemleri

Alternatiflerin hem sonuçları hem de maliyetleri incelendi mi?				
İki ya da daha fazla alternatif karşılaştırıldı mı?	HAYIR	HAYIR		EVET
		Yalnızca sonuçlar	Yalnızca maliyetler	
	EVET	1A	1B	2 Kısmi ekonomik değerlendirme
	Sonuç tanımlama	Maliyet tanımlama	Maliyet-sonuç tanımlama	
	3A	3B	4 Tam ekonomik değerlendirme	
	Tıbbi Etkililik ya da etkililik değerlendirmesi	Maliyet analizi	Maliyet-etkililik analizi Maliyet-fayda analizi Maliyet-yarar analizi	

Kaynak: Drummond, M F., Sculpher M J., Torrence G W., O'Brian B J. ve Stoddart G L. 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford Medical Publications.

Sağlık alanında ekonomik değerlendirmelerin gerçekleştirilmesi sırasında karşılaşılan sorun alternatiflerin karşılaştırmaya olanak verecek şekilde belirlenmesidir. Örneğin Tablo 2’de görüldüğü gibi 1A, 1B ve 2 ile gösterilen bölümlerde tanımlanan bir değerlendirme süreci sonucunda elde edilen bulgular ya yalnızca sonuçlar – tıbbi etkililik – (1A) ve yalnızca maliyetler (1B) ya da tek bir programın maliyet ve sonuçlarına dayanan kısmi değerlendirilmeye yer verilmektedir. 3A ve 3B bölümlerinde ise her ne kadar programlar bir arada değerlendirilse de bu ya maliyet ya da sonuç karşılaştırılmasına dayanan bir süreçtir. Ancak tam bir etkinlik değerlendirmesi Tablo 2’de görüldüğü gibi yalnızca 4. bölümde belirtilen yöntemlerden birinin kullanılması ile gerçekleşebilmektedir (Çalışkan, 2009).

Bu tam etkililik ya da tam ekonomik değerlendirme ancak şu matris ile söz konusu olabilmektedir: Öncelikle hem alternatiflerin sonuçları hem de maliyetleri incelenmiş olmalı ve bunlara kesin bir evet cevabı alınmış olmalıdır. Diğer taraftan ise, mevcut olan iki ya da daha fazla alternatif karşılaştırılmış ve bunlara ilgili değerlendirmelerin de tamamlanmış

olması gereklidir. Ancak bu noktada maliyet ile ilgili analizlerin üçünün birden yapılması söz konusu olmaktadır: Maliyet-etkililik analizi; maliyet-fayda analizi; maliyet-yarar analizi.

Maliyet etkililik tıpkı sistematik incelemede ele alındığı gibi bir takım basamaklardan oluşan bilimsel bir süreçtir. Bu sürecin adımları Petitti'nin yazdığı *Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Syntheses in Medicine*, (Meta-Analiz, Karar Analizi ve Maliyet Etkililik Analizi: Tıpta Kantatif Sentezler için Yöntemler) adlı kitabın ikinci baskısında aşağıdaki tablo ile verilmiştir:

Tablo 3. Maliyet Etkililik Analizinde Adımlar

1. Problemin belirlenmesi
2. Kavramsal modelin betimlenmesi
3. Perspektifin tanımlanması
4. Maliyetlerin tespit edilmesi ve maliyetleri değerlendirmek için verinin toplanması
5. Çıktıları tespit edilmesi ve çıktıları değerlendirmek için verinin toplanması
6. Maliyet etkililiğinin hesaplanması
7. Duyarlılık analizinin yapılması

Kaynak: Petitti, D P. 2000. *Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Syntheses in Medicine*. Oxford University Press. New York.

Sağlık hizmetlerinin uygulanmasında önceliklerin belirlenmesi konusundaki yaklaşımlar iki farklı başlıkta incelenmektedir. İlki, kaynakların tedavi hizmetleri ile koruyucu hizmetler arasında hangisine ve ne düzeyde dağıtılması gerektiği karar vermek ile ilgilidir. Hemen hemen bütün çalışmalarda koruyucu sağlık hizmetlerine ayrılan kaynakların birey ve toplum sağlığının korunması ve ilerletilmesi yönünde daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sebeple, sektörel anlamda ya da makro düzeyde değerlendirildiğinde (tedavi ve koruyucu hizmetler) kaynak dağılımının ne yönde olması gerektiği ile ilgili tartışmalar koruyucu hizmetlere ayrılan kaynakların daha etkin olduğu gibi ortak bir görüşte birleşmektedir (Çalışkan, 2009).

Özyavaş ve Aksoy *SD Dergisi*'nde yayınladıkları “Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Maliyet Etkililik Analizi” (2009) adlı makalelerinde maliyet etkililik analizinin karar vericiler açısından ne anlama geldiğini, nasıl daha verimli ve az maliyetli sonuçlara erişilebileceğini ve ülke kaynaklarının en verimli biçimde nasıl değerlendirileceğini göstermiştir.

Maliyet etkililik analizi (MEA), kısıtlı kaynakların en etkili şekilde kullanımını tespit eden bir yöntemdir. Maliyet-etkililik analizinde müdahalelerin sağlık etkilerinin tahmini, bu müdahalelerin ekonomik maliyetine bölünmektedir. Bir maliyet başına en yüksek etkiye sahip olan müdahale, diğer müdahalelere göre en fazla değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım sayesinde sağlık müdahaleleri maliyet-etkililik oranlarına göre sıralanabilmekte ve en maliyet-etkili programlar hükümet tarafından mali destek sağlanacak sağlık öncelikleri olarak seçilmektedir (Özyavaş ve Aksoy, 2009).

Maliyet etkililik ile ilişkili olarak, bu çalışmanın bir ayağını oluşturan Tip 2 diyabetin ve diyabetle-ilişkili komplikasyonların doğrudan tıbbi maliyetleri ve maliyet etkililik oranı bir hastanın yaşamı boyunca sürer ve sağlık ekonomisi değerlendirmeleriyle paralel bir biçimde varlığını sürdürür (Brändle, 2009). Bu da yukarıda Özyavaş ve Aksoy'un ortaya koyduğu karar vericiler açısından maliyet etkililiğin anlamını bir bakıma netleştirmektedir; özellikle de hastalık ve mali yükü bu kadar büyük olan diyabet söz konusu olduğunda karar vericilerin dağılımını iyi yapmaları gerekmektedir.

Maliyet etkililik çalışması, sağlık politikaları için kaynak dağılımı konusunda ortak bir dille tartışmaya olanak sağlamaktadır. Maliyet-etkililiğin yanlış yorumlanmasına – veya maliyet etkililik konusunda hiçbir bilginin bulunmamasına – dayalı kararlar, sağlığı geliştirmeye yönelik ancak ekonomik açıdan maliyetli, gereksiz politikalar ve kaçırılan fırsatlarla sonuçlanabilmektedir. Maliyet etkililik, politika belirlerken diğer ölçütlerin yerine geçmemekte fakat farklı politikaların göreceli değerlerini ağırlıklandırmaya yönelik ek bilgi sağlamaktadır (Özyavaş ve Aksoy, 2009).

Diğer taraftan, maliyet etkililik analizi, tek bir oranda etkilere sahip bir politikanın maliyetini göstermektedir: Maliyet-etkililik oranı = (bir politikayı yerine getirmenin net maliyeti) / (yeni politika ile elde edilen sağlıktaki gelişim). Bu nedenle, maliyet etkililik yalnızca bir müdahalenin maliyetini değil, bunun yanı sıra kendi maliyetine bölünen o müdahalenin sonucunu da göstermektedir. Maliyet etkililik analizinde, yukarıda belirtilen formül ile elde edilen oran kullanılmaktadır. Bu formülasyon, maliyet etkililik hesaplaması yapmış birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır. Son zamanlarda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) maliyet-etkililiği hesaplamasının yeni bir yaklaşımını yayınlamış, ancak sağlık müdahalelerinin maliyet etkililiğini belirleyen genel formül, müdahale maliyetinin sağlık çıktısına (vakadaki sağlıklı yaşam yılındaki değişim) bölünmesi olarak aynı şekilde kalmıştır.

Kaynak dağılımında önceliklerin yoğun olarak tartışıldığı bir diğer alan ise tedavi hizmetlerinin yerine getirilmesinde ve teknoloji seçiminde hangi programların kullanılacağı ile ilgilidir. Ancak önceliklerin belirlenmesinde DSÖ'nün 82 nolu Bülten'inde Kapiriri ve Norheim (2004) bunun hangi kısıtlara dayandırıldığının ve şeffaflığın sağlanıp sağlanamadığının daha da önemli olduğunu belirtmektedir.

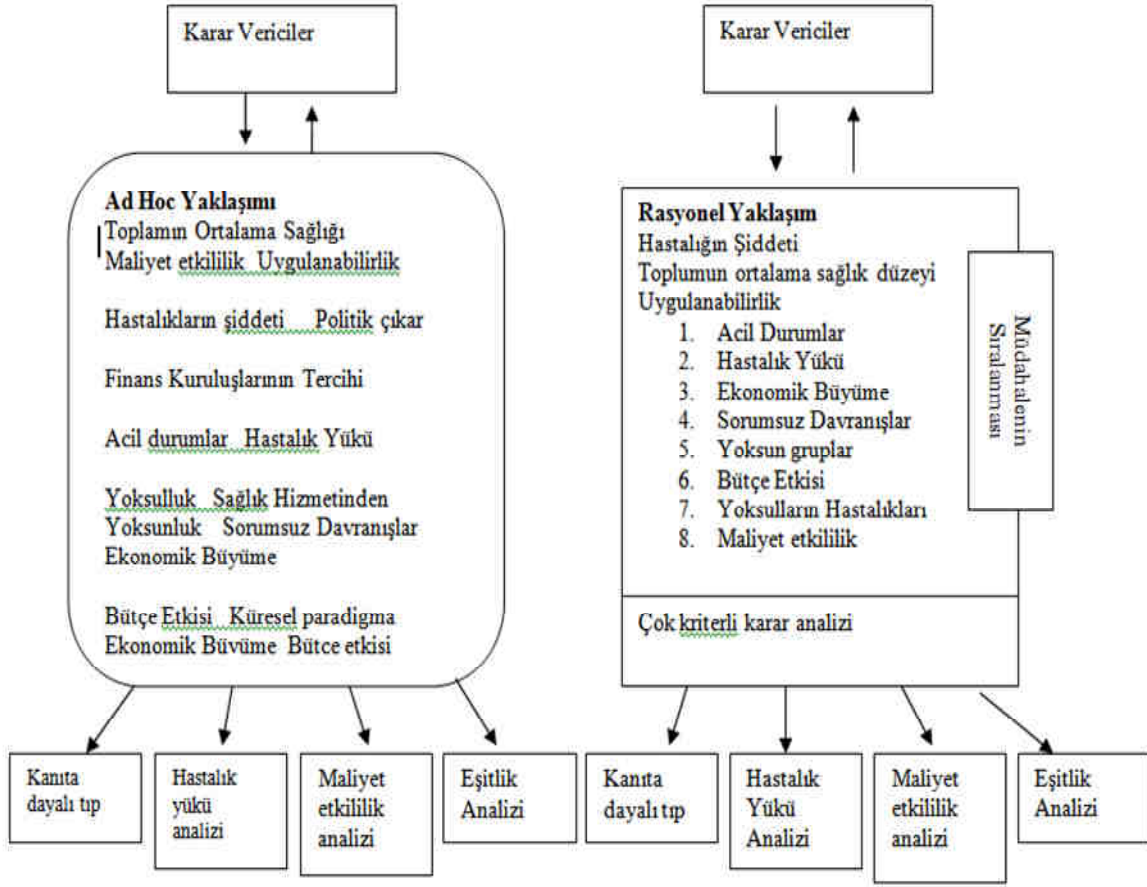
Çünkü toplumun genel sağlık düzeyinin yükseltilmesi öncelikli hedef olsa da: özellikle hasta ve hastalıkların çeşitliliği, hastalıkların şiddetinin değişiklik göstermesi tedavi sürelerinin belirsizliği dikkate alındığında tedavi yöntemleri ile ilgili seçim kararlarının oldukça karmaşık bir süreçten oluştuğu ve birçok faktörden etkilendiği söylenebilir. Örneğin Baltussen ve Nielsen'e göre (2006) toplumların eğilimi yaşlılardan, engellilerden, yoksullardan ve hatta daha düşük bütçeli tedavilerden yana olabilmektedir. Bu durumu diğer birçok kriterin sayılmadığı ve çoğunlukla tek bir kriterin dikkate alındığı bir süreç olarak tanımlayan Robinson (1999), Şekil 8'de görülen kriterlerin bazılarının karar vericiler üzerinde önemli baskılar oluşturduğunu belirtmekte ve bunların başlıcalarını hükümet (politik yaklaşım), sağlık hizmeti sağlayıcıları (hastaneler, doktorlar vb.), kamuoyu olarak sıralamaktadır.

Maliyet etkililiğinin sosyal perspektifiyle ilgili benzer yorumları *Cost Effectiveness in Health and Medicine* (Sağlık ve Tıpta Maliyet Etkililik) isimli kitapta da görmek mümkündür.

Refah ekonomisi ve sosyal politika sağlık hizmetlerine bakışta en belirleyici iki unsur kabul edilmektedir. Bu nedenle yaşam kalitesinin ve QALY arttırılması her şeyden önce sosyal politikalara ve refah ekonomisine yön veren karar vericilerin iki dudağı arasına sıkışmıştır (Gold ve diğerleri, 1996). Bu nedenlerle aşağıda yer alan Baltussen ve Nielsen'nin geliştirdiği karar verme mekanizmasında takip edilen akış diyagramını gösteren şema iki temel yaklaşımı gözler önüne sermektedir.

Birinci gruptaki karar vericiler ya – Latince bir hukuk terimi olan *ad hoc* denilen, “amaca özel niyete mahsus ve geçici” gibi anlamları olan (*Oxford English Dictionary*: 2009) bir yaklaşım ile konuya çözüm üretmeye çalışırlar ya da rasyonel bir tutum sergileyerek analitik bir biçimde adım adım çözüm arayışı içine girerler. Ad hoc yaklaşımı Batı idari geleneğinde terminolojik anlamda *adhocracy* veya *ad hocism* denilen çabuk ve hızlı karar mekanizmalarına atıfta bulunan geçici ve esnek bürokratik boşluklar için kullanılan bir yöntemdir (*Oxford English Dictionary*: 2009). Aşağıdaki şekilde bu durum açıkça görülebilmekte ‘politik çıkarlar’, ‘küresel paradigmlar’ ve ‘finansman kuruluşlarının çıkarları’ gibi değişkenler karar mercileri üzerinde – ne yazık ki – etkili olabilmektedir. Rasyonel yaklaşımda ise belirli bir plana göre ilerleyen ve sıralama numaralarına uygun takip edilecek bir düzen göze çarpmaktadır.

Şekil 8. Önceliklerin Belirlenmesinde Ad-hoc ve Rasyonel Yöntem



Kaynak: Baltussen, R ve Nielsen L. 2006. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. *Cost Eff Resour Alloc.* 2006; 4: 14.

Maliyet ile ilgili önceliklerin belirlenmesi sırasında, karar verici mercilerin ve sağlık alanında çalışanların karşısına çıkan yöntemlerin ortaya konulmasının ardından, temel analizleri sıralamak gereklidir. Maliyet etkililik analizinden (MEA) önce, bu kavrama terminolojik olarak çok yakın görünen ancak değerlendirme kriterleri hem de sonuçları bakımından farklılıklar gösteren diğer maliyet analiz yöntemleri ele alınmalıdır. Bu yöntemler sırasıyla; Maliyet Yarar Analizi (MYA) (*Cost Benefit Analysis*), Maliyet Fayda Analizi (MFA) (*Cost Utility Analysis*) ve bizim asıl konumuzu oluşturan Maliyet Etkililik Analizidir (MEA) (*Cost Effectiveness Analysis*).

2.2. Maliyet Yarar Analizi (MYA)

Gerek tarihsel kökenleri gerekse de kullanım alanı olarak maliyet etkililik analizinden farklılaşan maliyet-yarar analizi (MYA) – bazı kaynaklarda maliyet kazanç (MKA) olarak ta çevrilmiştir (Öksüz ve Malhan, 2005b) – klasik refah iktisadi yaklaşımlarından türetilen ve alternatiflerin hem yararlarının hem de maliyetlerinin parasal birimlerle ifade edildiği bir yöntemdir (Hauck ve diğerleri, 2004). *Dictionary of Economics*’de bu terim hem *cost-benefit analysis* hem de *benefit-cost analysis* başlığıyla yer almıştır. Burada yer alan tanım şu şekildedir: “özellikle büyük çaplı toplumsal yapılanmalar söz konusu olduğu durumlarda, toplam sosyal maliyetler ile toplam sosyal faydaların arasındaki oranın incelenmesidir” (2006).

Culyer’in (2005) açıklamalarına göre ise; “çeşitli alternatif eylem planlarının (parasal değere dayalı) yararları ile maliyetlerin karşılaştırılma yöntemi” olarak tanımlanmıştır. Sosyal indirgeme (*societal discount*) oranını kullanarak mevcut değerlerin hesaplanmasını gerektiren bir analiz yöntemidir. Tüm ilişkili maliyetlerin ve teklif edilen alternatif planların maliyetlerinin sistematik karşılaştırmasını aşağıdaki hususları dikkate alarak karşılaştırmayı gerektirir: (a) hangi planın ya da plan büyüklüğünün ya da plan kombinasyonlarının yarar ve maliyetler arasındaki farkı maksimize ettiğine karar vermek (b) çeşitli maliyetleri olan planlardan kaynaklanan yararların büyüklüğüne karar vermek. Buradaki maliyet kavramı ya da kullanılan fayda kavramı sosyal maliyet ya da sosyal yarar kavramıdır.

Öksüz ve Malhan’da da yer aldığı üzere, maliyet yarar / kazanç analizleri meselenin sadece ekonomik yönüyle ilgilenmeyip, aynı zamanda da sosyal yönünü de dikkate aldığı için, sosyal devlet anlayışının bir neticesi olarak, bir takım indirimler ya da indirgemeler söz konusu olacaktır: “MYA’ların tamamlanarak bugünkü şekline gelmesi, on yıl sürmüştür. Proje değerlendirmesinin daha sonraki şekilleriyle karşılaştırılırsa, maliyet kazanç [yarar] analizlerinin belirleyici özelliğinin, tüm kazanç ve maliyetleri tek bir ölçüm birimine (-dolara) indirgemeyi denediği görülür. Bu yöntem, maliyet ve kazancın doğrudan karşılaştırılmasını mümkün kılmasıyla önemli bir avantaj sağlamakla birlikte, hiçbir zaman hayatın kendi değerinin belirtilmesi için uygun bir yöntem olarak bulunmamıştır” (2005b).

Değer yargılarında bulunmak maliyet-yarar analizi uygulamasının doğasında vardır. Perspektifi seçmeye ilaveten, hepsi toplumun yararına olacak değer yargılarını içeren diğer kritik kararlar genelde çıktı ölçümü seçimini beraberinde getirmektedir ('sağlık kazancı' gibi karmaşık bir durum söz konusu ise, bunların mantıklı ölçümü, ölçeklemesi (*scaling*) ve kombinasyonu gerekli olacaktır); maliyet ölçümü seçimi ve ağırlıklandırması ve dağılımla ilgili konular (coğrafi, hasta ve hastalık grupları, yaş ve cinsiyet vs) ve son olarak da ister maliyet ister yarar olsun bunların sonuçları ele alınır (Culyer, 2005). Maliyet-yarar analizi ile ilgili benzer açıklamalar, aynı kavramın maliyet-kazanç analizi (MKA) olarak isimlendirildiği, Öksüz ve Malhan'ın kaleme aldığı *Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi: Kalitemetri* adlı kitapta şu ifadeler ile yer almaktadır:

MKA [MYA], maddi konularda politikaların avantaj ve dezavantajlarını belirlemede kullanılan normatif değerlendirme tekniğidir: faydadan maliyetin çıkarılması toplum için net kazançlar sağlar. Bu net kazançlar, toplumun kısıtlı kaynaklarının etkin dağıtılmasına göre ölçülür ve kazançların gelir sınıflarına dağılımı gibi önemli ancak, ölçülmesi daha zor olan kriter taslaklar dikkate alınmaz. Negatif net kazanç sağlayan politikalar, pozitif net kazanç sunan politikalara göre daha düşük derecede değerlendirilirken; daha çok net kazanç sağlayan politikalar, daha az net kazançlılara göre, diğer değişkenlerin eşit olması şartıyla (*ceteris paribus*), üstün kabul edilirler. MKA toplam ölçütlere odaklıyken, gelir grubu, cinsiyet, etnik grup gibi bir politikanın dağılımsal etkilerini izlemede kullanılabilir (2005a).

Bu açıklamalar, maliyet yarar analizinin olası ekonomik koşullarda nasıl şekillendiğini gösterirken, diğer ölçütlerle olan ilişkisi ve bunun sosyal etkileri ortaya konulmuştur. Bu etki aşağıdaki gibi formüle edilebilmektedir.

Maliyet-yarar analizlerindeki tipik karar verme kuralı maliyet yarar oranının

Y/M ($B/C=Benefit / Cost$) bütünlüğü (*unity*) ya da şu denklemi bozmayacak şekilde olmasıdır: $(Y - M) > 0$ (Öksüz ve Malhan, 2005b).

Bu yöntem, çıktıların da parasal birimlerle ifade edilebilmesine olanak tanıması nedeniyle diğer yöntemlere göre oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Özellikle kamu

yatırımlarına karar verme sürecinde ve verimliliklerinin değerlendirilmesinde kullanıma elverişli bir yöntemdir. Bireysel yararın (yaşam süresinin ve/veya kalitesinin artması vb.) öneminin ortaya çıktığı bu yöntemde, öncelikler belirlenirken alternatif uygulamalar net yararlarına göre sıralanmakta ve en yüksek net yarar içeren uygulama seçilmektedir. Ancak maliyet-yarar analizinde en tartışmalı konu Hurley'in (2000) belirttiği gibi hangi yararların analize dâhil edileceği ve daha da önemlisi nasıl ölçüleceği ile ilgilidir.

Cost Effectiveness in Health and Medicine (Sağlık ve Tıpta Maliyet Etkililik) adlı Oxford University Press tarafından yayınlanan kitapta, bu analiz türünün insani boyutundan da bahsedilmektedir. Maliyet-yarar analizi (MYA) daha çok refah ekonomilerine dayalı bir analiz türü olması nedeniyle, şayet refah ekonomisi tabanlı bir şeyler yapılmak isteniyorsa, maliyet-etkililik analizi (MEA) yerine neden maliyet-yarar analizi (MYA) seçilme eğiliminin gösterildiği doğal olarak görülecektir. Bazı hassasiyetlere dokunacak olan maliyet-yarar analizinin (MYA) belirgin özelliklerinden birisi sağlık müdahalelerinin parasal olarak ölçülemeyen birimlerden daha ziyade, 'dolar' gibi parasal birimlerle ifade ediliyor olmasıdır. Bu parasal ölçüm hastaların hayat kurtaran ya da sağlık durumlarında iyileşmeye yol açan müdahalelere bireysel ödeme istekliliğini (*willingness-to-pay*) göstermektedir ki bu da içeriği ve doğası gereği fakirlerden daha ziyade zenginlerin tarafını tutan bir ölçümleme türüdür (Gold, 1996)

Maliyet-yarar analizi (MYA) – ölüm ve sakatlık nedeniyle – net kazançların kaybolmasını ve tıbbi bakım maliyetlerini (bütün maliyet ve yararları parasal birimlerle ifade etme faaliyetini) içeren bir ekonomik analiz türü (Everitt, 2006) olduğu için, yaşam kalitesi ölçümü ile ilgili bazı soruları akla getirmektedir; bu durumda, bu analiz türünün bir dezavantajı olarak kabul edilebilir.

Bu bağlamda, maliyet yarar analizi parasal birimlerle ifade edildiği için, 'kazancın değeri' gibi bir kıstas ile karşılaştırılır ve insanlar, "bu kazancı elde etmek için kaç lira ödersiniz?" sorusu ile yüz yüze kalırlar (Öksüz ve Malhan, 2005b). Ödeme gönüllüğü kavramı (*willingness to pay*) kişilerin kazanıma nasıl baktığını ortaya koyar.

Ancak bu noktada en önemli sorun ise bireylerin ölüm ya da yaralanma riski karşısında ödeme istekliliğini tam olarak ortaya koyabilen güvenilir verilere dayandırılmamasıdır. Dolayısıyla diğer yöntemlere göre oldukça geniş bir kullanım alanı olmasına karşın insan yaşamının ve yaşam kalitesinin parasal birimlerle ölçülme gerekliliği ve hem analizlerin güvenilirliğinin düşük olması hem de etik kaygılar nedeniyle uygulamada çok fazla benimsenen bir yöntem değildir (Çalışkan, 2009).

2.3. Maliyet Fayda Analizi (MFA)

Aslında bu kavramlar, maliyet yarar (*cost benefit*) ve maliyet fayda (*cost utility*), bazı ekonomi sözlüklerinde birbirlerinin eş anlamlısı olarak sunulmuş ve birinin anlamını görmek için diğer kavramın geçtiği sayfaya gönderme yapılmıştır. *Longman Business English Dictionary Cd*'sinde '*cost benefit analysis*' kavramı genel olarak maliyet (*cost*) başlığı altında gösterilmekte ve şöyle tanımlanmaktadır: "Malzeme satın alırken, bina inşa ederken, vs maliyetlerle bağlantılı olarak avantajların çalışılması" (2007). Diğer kavram ise sözlük içerisinde kayda değer bulunmamış ve bir başlık dahi konulmamıştır. '*Cost benefit analysis*' terimi yaklaşık aynı sözcükler kullanılarak, *Oxford Business English Plus Cd-rom* da şu ifadelerle tanımlanmıştır: "Bir şeyin yapıp yapmamaya değer olduğuna görmek için, yararları ve avantajlarıyla birlikte bir iş yapmanın maliyetini karşılaştırma faaliyeti" (2005). Bu sözlükte de '*cost utility*' kavramı dikkate alınmayıp bu terim için bir başlık açılmamıştır. Ancak Culyer'in Sağlık Ekonomisi Sözlüğünde bu iki kavram ayrı ayrı anlatılmış ve maliyet etkililik kavramıyla karşılaştırılmıştır (2005).

Burada bahsi geçen fayda kavramı "bir sağlık durumunun seviyesi veya sağlık durumunun seviyesinin yükseltilmesinin değeridir. Kişilerin ve toplumun tercihleriyle ölçülen" bir değerdir ve sağlıklı gün sayısı (QALY) ya da sakatlıkla geçirilen gün sayısı (DALY) gibi ölçekler kullanır (Öksüz ve Malhan, 2005b). Bu noktada tedaviden faydalanım önemli bir gösterge olacaktır.

Sağlık hizmetlerinde ekonomik değerlendirme aracı olarak kullanılan bir diğer yöntem ise maliyet-fayda analizidir (MFA). Bu yöntemde de maliyetler parasal birimlerle ölçülürken çıktıların ölçülmesinde diğer yöntemlerden farklılaşmaktadır.

Bu farklılıkları ortaya koymak açısından alıntı yapılabilecek açıklama Öksüz ve Malhan'da bulunabilir: “MFA çoğunlukla alternatif sağlık müdahalelerinin uygunluğunun karşılaştırılması ve sağlık politikasının analizi için kullanılır. MKA ile karşılaştırıldığında MFA'nın avantajları ve dezavantajları MEA'inkilerle aynıdır ama MFA aynı zamanda parasal anlamda olmasa da çıkarı yansıtan bir etkinlik ölçütünü de kapsar” (2005a).

Yine benzer bir karşılaştırma *Maliyet Etkililik Analizi: Metotlar ve Analizler* adlı kitapta yer almaktadır. Aslında bir sonraki bölümde görüleceği gibi maliyet-etkililik analizi (MEA) ile benzerlik göstermesine karşın (Levin ve Ewan, 2001) yalnızca çıktıların ölçülmesi ile ilgili teorik temellere dayandırılmayacak bazı farklılıkları da bulunmaktadır. Maliyet-fayda analizinin bazı durumlarda tercih edilmesine neden olan en önemli farklılık herhangi bir sağlık programının uygulanması teknolojinin seçimi sonucunda bireyin yaşam kalitesinde meydana gelen değişikliklerin de çıktı ölçütü olarak ele alınmasıdır (Çalışkan, 2009).

Maliyet-fayda kavramının geçtiği bağlamlarda sosyal değer ölçüsü gibi QALY kazançları, kapalı bir biçimde sonraki yorumlar içerisinde yer almaktadır. Bu QALY başına maliyet tablolarında görülebilen bir durumdur (Öksüz ve Malhan, 2005b). Buna benzer uygulamalar çeşitli hastalıklar ve hastalıkların birbirleriyle olan ilişkisini ele almakta sıkça kullanılabilir. Bu çalışmada ise Tip 2 diyabetin maliyet etkililiği ele alındığı için, komorbidite çalışmaları da önemlidir.

2.3.1. Maliyet Fayda Analizinin (MFA) Hesaplanması

Handbook of Health Research Methods: Investigation, Measurement and Analysis (Sağlık Araştırma Yöntemleri Elkitabı: Araştırma, Ölçüm ve Analiz) adlı derleme kitapta maliyet fayda analizinin, [aslında] bir tür – temel farkının kaliteye göre ayarlanmış yaşam

yılları (QALYs) kullanan – maliyet etkililik analizi olduğu belirtildikten sonra, maliyet fayda oranının (MFO) bir MFA çıktısı olduğu ileri sürülmektedir (Bowling ve Ebrahim, 2005). Bu oranın ifade ediliş biçimi aşağıdaki gibidir:

$$\text{Maliyet Fayda Oranı} = \frac{A \text{ Müdahalesinin Maliyeti} - B \text{ Müdahalesinin Maliyeti}}{A \text{ Stratejistyle Üretilen QALY Sayısı} - B \text{ Stratejistyle Üretilen QALY Sayısı}}$$

Bu analiz, maliyet etkililik oranı (MEO), maliyet yarar analizleri (MYA) ve maliyet etkililik analizi (MEA) ile yakın anlamlı ve bağlantılı olarak sıkça kullanılmaktadır, ancak buradaki fayda ne parasal birimlerle (maliyet yarar analizinde olduğu gibi) ne de ‘önlenebilir ölümler’ gibi doğal birimler ile ölçülmez. Adını (Kaliteye Göre Ayarlanmış Yaşam Yılı gibi) *fayda* tipi çıktı ölçümlerinin kullanımından almakla birlikte, gerçekten bu kavramların bir tür fayda olup olmadığı ciddi bir tartışma konusudur. MEA ile MFA arasındaki önemli farklılığı vurgulama girişimleri, hem abartılı hem de verimsiz bir tasniflendirme (*taxonomy*) gibi durmaktadır; zira pratikte bu iki kavramı ayırt etmek zordur ki bu durum MEA’lerinin genelde MFA’lerinin belirgin özelliklerini taşıyor olması ile ilgilidir: çıktı değerlendirmeleri daha belirsiz bir biçimde ele alınmaktadır, bu da gerçek hayattaki pek çok karar vericinin bu çıktıyı (sağlık anlamında) ele alış biçimine çok daha yakın bir anlamdır (Culyer, 2005).

Bu yüzden yaşam kalitesinin en önemli çıktı olarak kabul edildiği durumlarda, maliyet-fayda analizi kullanılmaktadır. Örneğin, kronik böbrek yetmezliği ile ilgili bir tedavi yöntemi bireyin yaşam süresini uzatması nedeniyle bu durumda yaşam süresi önem kazanırken, bir tür romatizmal hastalık olan artrit tedavisi sonucunda bireyin fiziksel ya da sosyal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi hatta psikolojik durumu bile iyileşme sürecine dâhil edilmektedir. Yine düşük ağırlıklı doğan bebekler için verilen yeni doğan bakım hizmetlerinde bebeklerin yalnızca hayatta kalmaları değil aynı zamanda bu süreci enfeksiyonlardan uzak geçirmeleri yani yaşam kalitesi önemlidir. Yeni bir kanser ilacı hastanın yaşam süresinin uzamasına neden olurken yaşam kalitesinde [uzun süreli kemoterapiler yüzünden] ciddi bozulmalara da neden olabilmektedir (Drummond ve diğerleri, 2005).

Kısacası, bu gibi durumlarda, yaşam kalitesi ön plandadır. Bununla birlikte maliyet-fayda analizi aynı zamanda farklı programların sonuçlarının karşılaştırılmasında da

kullanılabilmektedir (Kumar ve diğeri, 2006). Örneğin, sağlık alanında kaynakların öncelikle yoğun bakım hizmet birimlerinin kurulmasına mı, yüksek tansiyon tedavisine yönelik bir programın uygulanmasına mı ya da aşılama programlarının uygulanmasına mı ayrılması gerektiği sorularına yanıt aramada maliyet-fayda analizinden yararlanılmaktadır (Çalışkan, 2009).

Maliyet-fayda analizinde en yaygın çıktı ölçütü ise kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılıdır (*quality-adjusted life years- QALY*). Her ne kadar yaşam kalitesi kavramını Aristo'ya kadar götüren yazarlar (Megone, 1994) olsa da, bugün kullanılan anlamıyla yaşam kalitesi ve özellikle de kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı kavramının köklerinin sadece yarım asırlık bir geçmişi vardır. Kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı kavramının ortaya çıkışı 1960'ların sonuna dayanmaktadır. İlk kez 1968 de yayınlanan bir çalışmada kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde böbrek nakli ile diyaliz tedavisi karşılaştırıldığında böbrek nakli ile yaşam kalitesinin daha fazla arttığı sonucuna varıldığından dolayı yaşam kalitesi önem kazanmıştır (Çalışkan, 2009).

QALY sağlık düzeyi için bir ağırlıklandırma olup, sağlık düzeyi ile ilgili tercihlere dayanmaktadır. Burada en çok tercih edilen sağlık düzeyi en yüksek ağırlığa sahip olmakta ve analizde öncelikli olarak değerlendirilmektedir. QALY ile ilgili ölçek oluşturulurken öncelikle 0'ın genelde ölümü 1'in ise mükemmel sağlığı gösterdiği varsayılmaktadır. 0 genelde ölümü gösterir denilmektedir zira bazı durumlarda yaşam kalitesi ölümden daha kötü kabul edilir ve negatif değerler ile gösterilmek zorunda kalınır (Culyer, 2005).

Bu yöntemde QALY gibi yaşam kalitesini içeren bir endeksin oluşturulmasında özellikle sübjektif değerlendirmelere yer verilmesi ve verilerin çoğunlukla anket yoluyla oluşturulması toplumda bazı kesimlerin (yaşlılar gibi) dışlanmasına neden olabilmektedir. Bu yüzden 1993 yılından bu yana bir yaşam kalitesi endeksi olarak sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı da (*disability adjusted life years- DALY*) alternatif çıktı ölçütü olarak kullanılmaktadır. Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı hastalık ve yaralanmaya neden olan engellilik yükünü ölçen bir araçtır. Bu yıllar süresince, öngörülen sağlıklı yaşam kaybı için yaşa-özel yaşam yılları ile ilgili ayarlama yapılır, böylelikle sağlık ölçümleri durumları elde edilir ya da iki ayrı

grup DALY karşılaştırıldığında, farklı senaryolardaki potansiyel sağlık kazancı ya da kaybı değişik kararların bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir (Culyer, 2005).

2.4. Maliyet Etkililik Analizi (MEA)

Maliyet ile ilgili konunun girişinde de kısmen bahsedildiği üzere, maliyet-etkililik analizi (MEA), maliyet-yarar analizinin (MYA) uygulamada karşı karşıya kaldığı sorunsalları göz önüne alarak geliştirilen bir diğer ekonomik değerlendirme yöntemidir. Genellikle sektörel bakımdan karşılaştırmalara doğrudan yer vermeyen maliyet-etkililik analizi, uygulamada çoğunlukla tıbbi müdahalelerin mevcut durum ile alternatif uygulamalar ya da alternatifler arasında karşılaştırmalara dayanarak müdahaleler sonucunda beklenen sağlık düzeyini maliyetlerle birlikte değerlendiren bir yöntemdir. Burada en temel unsurlar maliyetler ve uygulanan sağlık programlarının/teknolojilerinin etkililiğidir. Ancak maliyet etkililik analizinde öncelikli olarak amacın ne olduğunun ve buna bağlı olarak karşı karşıya kalınan sorunun çözümü yolunda alternatiflerin sistematik bir biçimde ve açıkça tanımlanması gerekmektedir (Çalışkan, 2009).

Bu yöntemde de maliyet-fayda analizinde (MFA) olduğu gibi maliyetler parasal olarak ifade edilirken sonuçlar çoğunlukla her alternatif için etkililik birimi başına maliyet olarak ifade edilmektedir. Örneğin bir kanser tarama programı uygulamasında olduğu gibi maliyet-etkililik analizi bu program dâhilinde yer alan bütün alternatifler için yalnızca teşhis edilen vaka başına maliyetleri değil, aynı zamanda kurtarılan yaşam ya da yaşam süresinin uzatılmasının sağlanması nedeniyle (etkililik) bütün alternatif programların daha tutarlı karşılaştırılmalarına olanak sağlamaktadır. Sonuçta etkililik birimi başına en düşük maliyete sahip olan sağlık programı/teknolojisi (yüksek etkililiğe sahip ve en az maliyetli) tercih edilmektedir. Ancak, Drummond'a göre (2005) maliyet-etkililik analizi özellikle yaşam kalitesi ile ilgili çıktıları açıkça dikkate almadığından, bu gibi durumlarda çoğu zaman maliyet-fayda analizi daha fazla tercih edilmektedir.

Bu yüzden maliyet-etkililik analizinde çıktılar doğal birimlerle ölçülmektedir (Drummond ve diğerleri, 2006). Örneğin, kronik böbrek yetmezliği gibi bir hastalık için uygulanan tedavi sonucunda en uygun etkililik ölçütü kazanılan yaşam yılı olarak kabul edilirken, astım tedavisinde çıktı ölçütü olarak astıma bağlı şikayetlerin yaşanmadığı gün sayısı etkililik ölçütü olarak değerlendirilmektedir. Ancak en uygun sağlık çıktısının tanımlanmasında karşılaşılan sorunların giderilmesi konusunda Drummond ve diğerleri (2005) sağlık çıktılarının ara ve nihai çıktılar olarak ayrı ayrı ele alınması gerektiğini belirtmektedir. Buna göre kan basıncının düşürülmesi, astıma bağlı nöbetlerin azaltılması gibi önlenen komplikasyonlara, ağrısız ve semptomsuz geçen gün sayısına bağlı olarak elde edilen sonuçlar ara çıktılar ve kurtarılan yaşam (önlenen ölüm sayısı), hastalıktan korunan kişi sayısı ve kazanılan yaşam süresi nihai çıktılar olarak değerlendirilmektedir.

2.4.1. Maliyet Etkililik Analizi (MEA) Değerlendirmesi ve Örneği

Maliyet Etkililik Analizi (MEA); örneğin daha az görüntüleme testlerini gerektiren, bazen farklı kapsamdaki müdahaleleri kapsayan ya da müdahalenin hiç gerekli görülmediği durumlarda sadece bakım ile yetinilebilen bazı alternatiflerle karşılaştırıldığında; bir müdahalenin net, marjinal ve maliyet etkilerini hesaplamayı içeren bir analiz türüdür. İki alternatifi karşılaştıran Maliyet Etkililik Oranı (MEO) (bakınız 2.5), sağlık çıktılarındaki farklılıklar (net etkililik) ile maliyetler arasındaki farklılıkların oranlanması şeklinde hesaplanır.

Dolayısıyla, çıktıların – maliyet-etkililik çalışmasının yapıldığı klinik alana göre – değiştiği görülmektedir. Örneğin Robertson ve diğerleri (2001) tarafından yapılan çalışmada katılımcılara sunulan kas güçlendirici bir alıştırma programı ile düşmeler ve düşmelere bağlı yaralanmaların azaltılmasına dayanan programda etkililik ölçütü olarak düşme ve düşmeye bağlı yaralanmalar kullanılmıştır. Cornuz ve diğerleri (2003) tarafından sigara bıraktırma yöntemlerinin (nikotin bandı, nikotin sakızı vb.) karşılaştırıldığı çalışmada kazanılan yaşam süresi etkililik ölçütü olarak kabul edilirken, Plevritis ve diğerleri (2006) ise meme kanseri tarama programlarının etkililik sonucu olarak kaliteye göre ayarlanmış yaşam süresini çalışmalarında kullanmıştır (Çalışkan, 2009).

Tip 2 Diyabet tedavisi ile ilgili maliyet etkililiği belirlemeyi hedefleyen Birleşik Krallık'daki Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence-NICE) 2009 yayınladığı klinik rehberde (NICE short clinical guideline 87-Type 2 diabetes: newer agents) kan glikoz kontrolü için dört yeni antidiyabetik ilaç grubu tanımlamış ve bunlarla ilgili gerçekleştirdiği simülasyon modelleri ve analizler ile kazanılmış QALY başına maliyetleri açıklamıştır.¹⁶

Görüldüğü gibi etkililik değerlendirmesi ile ilgili temel kaynak tıbbi çalışmalar ve sonuçlarıdır. Drummond ve diğerleri (2005) ekonomik değerlendirmede kullanılacak bu tür verilerin nitelikli, konu ile ilişkili ve kapsamlı olması gerektiğini belirtmektedir. Bugüne kadar bu düzeyde verilerin çoğunlukla rastlantısal kontrollü deneylerden (*randomized controlled trials- RCT*) ya da mevcut literatürün taranmasından elde edildiği görülmektedir. Maliyet-etkililik analizinin bir tamamlayıcısı olarak görülen rastlantısal deneylerin amacı Sculpher ve diğerleri (2005) tarafından bir hastalık ya da bir tıbbi müdahalenin etkileri ile ilişkili belirli parametreleri tahmin etmek olarak tanımlanmaktadır. Dolayısıyla maliyet-etkililik analizinde kullanılan etkililik bütünüyle tıbbi etkililik (*efficacy*) olarak değerlendirilmektedir.

2.4.2. Doğrudan, Dolaylı ve Soyut Maliyetler

Bütün ekonomik değerlendirme yöntemlerinde olduğu gibi, alternatifler sistematik bir analize dayanarak açıkça ortaya konulduktan ve en uygun çıktı ölçüsü belirlendikten sonra, maliyet-etkililik analizinde de diğer önemli bir unsur maliyetlerin tanımlanması ve ölçülmesidir (Drummond ve diğerleri, 2006).

Çünkü maliyetler bir sağlık sistemi içerisinde, ülke içinde ve ülkeden ülkeye değişebilmektedir. Literatüre bakıldığında ise maliyetler genellikle diğer değerlendirme yöntemlerinde olduğu gibi doğrudan (*direct*), dolaylı (*indirect*) ve ölçülemeyen/soyut (*intangible*) maliyetler olmak üzere üç farklı gruba ayrılmaktadır.

¹⁶ NHS Page. Mart 2010. <<http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=346059>>

(a) Doğrudan maliyetler, bir hastalığın bakımının gerçekleştirilmesi ya da hastalıktan korunmakla ilgili olarak ortaya çıkan maliyetlerdir. Bunlar sağlık personeli giderleri, poliklinik ziyaretleri, ilaç ve sarf malzemeleri, ekipman, tetkik, tedavi nedeniyle ortaya çıkabilecek yan etkilere bağlı tedavi giderleri ve yönetim maliyetleri ile bina amortismanı gibi sağlık sektörü içinde ortaya çıkan maliyetler yanında hastanın ulaşım, konaklama ve yiyecek/içecek için müdahaleden yararlananın ve/veya yakınlarının yapacağı sağlık sektörü dışındaki harcamalardan oluşmaktadır (Çalışkan, 2009).

Aynı zamanda bu tür maliyetlere hasta yakınlarının hastalık süresince hasta ile geçen zamanın ekonomik değeri de dâhil edilmektedir. Cox (2006) sağlık sektörü içinde gerçekleşen bu tür maliyetleri her bir hasta için hesaplanması gerektiğinden, mikromaliyetler olarak tanımlamaktadır. Ekonomik değerlendirme yöntemlerinin teorik unsurlarının ve yöntemsel sorunlarının ayrıntılı bir biçimde sunulduğu çalışmalarında Drummond ve diğerleri (2005) sağlık sektörü dışındaki bütün maliyetlerin ölçülmesinde piyasa fiyatlarının kullanılabileceğini belirtmektedir.

(b) Dolaylı maliyetler ise genellikle hastalık ya da sakatlıklar nedeni ile ortaya çıkan maliyetleri içermektedir. Bir hastalık ya da sakatlık nedeni ile ortaya çıkan işgücü kayıplarına bağlı maliyetler bu nitelikte değerlendirilmektedir (Çalışkan, 2009).

(c) Soyut maliyetler ise parasal olarak ölçülemeyen maliyetler olup hastanın sağlık sorunları nedeniyle yaşadığı ağrı vb. duygulara atfedilmektedir (Çalışkan, 2009). *Dictionary of Health Economics*'de (Sağlık Ekonomisi Sözlüğü) ise, soyut maliyetler daha genel bir tanım ile açıklanmış ve sözcüğün gerçek anlamının aslında “dokunulması mümkün olmayan” olduğu belirtildikten sonra, ekonomi analizlerinde bu ifadenin bu biçimde kullanılmadığını ifade edilmiştir. Bazı maliyet etkililik analizlerinde, ‘soyut maliyetlerin’ sıklıkla yanlış adlandırıldığı ve bu etkilerin genelde rakamsal olarak ölçülememe gibi ortak bir noktası olan ağrı, faydasızlık (yararlı olamama durumu) ve hayal kırıklığı gibi hoş olmayan durumlar ve verilen kararların sonuçları olarak tanımlanmıştır (Culyer, 2005).

2.4.3. Maliyet Etkililik Analizinin Teorik Temellendirmesi

Maliyet-etkililik analizinde maliyetler fonksiyonel olarak sınıflandırılabilse de maliyetlerle ilgili olarak biri teorik düzeydeki tartışmaları henüz sonlanmamış olan iki önemli yöntemsel sorun bulunmaktadır. Bunlardan biri maliyet-etkililik ile ilgili teorik temellerin oluşumunda önem taşıyan Garber ve Phelps (1992) ile Weinstein ve Manning'in (1997) çalışmalarında vurguladıkları bir tıbbi müdahale nedeniyle yaşam süresinin uzaması ve buna bağlı olarak gelecekte karşı karşıya kalınabilecek sağlık harcamalarının maliyetlere dâhil edilip edilmemesi ile ilgilidir.

Çünkü tıbbi müdahalelerin maliyetlerinin büyük bir kısmı o işlem yapılırken gerçekleşirken sonuçları daha sonraki dönemlerde ve farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Yani sonuçlarla ilgili bir gecikme söz konusu olabilmektedir. Bir hastalığın tedavisi sonucunda eğer bireyin yaşam süresi uzuyorsa bu kişinin uzun yaşaması nedeniyle ileriki dönemlerde karşı karşıya kalacağı potansiyel hastalıklar ve bunlar için yapılacak harcamalar olabilmektedir. Örneğin kolesterol tedavisine bağlı olarak bir kişinin yaşam süresi uzayabilir ama gelecekte kanser nedeniyle bir tedavi alıp almayacağını söylemek güçtür (Drummond ve diğerleri, 2005).

Eğer söz konusu hastalığın yaşam süresinin uzaması ile ortaya çıktığı varsayılırsa kanser tedavisi ile ilgili maliyetlerin maliyetle ilgili hesaplamalara dahil edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir. Aksi durumda Garber ve Phelps'in (1992) belirttiği gibi maliyet-etkililik oranı önemli ölçüde etkilenmektedir.

Maliyetlerin hesaplanmasında diğer bir önemli konu ise maliyetlerin sistematik sınıflandırılması yapılırken hangi maliyetlerin dâhil edileceğidir. Bununla anlatılmak istenen maliyetlerin tanımlanmasında hangi bakış açısının benimseneceğidir. Çünkü benimsenen bakış açısı hastane, hasta, finansman kurumu ya da toplumsal (en geniş) olmasına bağlı olarak maliyetleri değiştirebilmektedir (Goodacre ve McCabe, 2002). Hasta ve ailesi tarafından yapılan cepten harcamalar ya da üretim sürecinde ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak

gelirdeki değişiklikler hasta açısından önem kazanırken, hastane yönetimi açısından personel, ilaç ve stok maliyetleri önem kazanabilmektedir (Çalışkan, 2009).

Benzer şekilde geri ödeme kurumu (Sosyal Güvenlik Kurumu) açısından da sağlık sektörü içerisinde ortaya çıkan maliyetler önem kazanmaktadır. Ancak literatürde genel görüş, toplumsal bakış açısının olması gerektiği ve maliyetlere kim(ler)in katlandığı ya da uygulanan sağlık programlarından kim(ler)in yararlandığına bakılmaksızın maliyetlerin hesaplanması gerektiği yönündedir. Uygulamada ise en geniş anlamda maliyet hesaplamalarının yapılarak maliyet-etkililik oranlarının hesaplandığı araştırmalar çeşitli nedenlerle sınırlı sayıdadır. Bu yüzden maliyet-etkililik analizlerinde maliyetlerin çoğunlukla doğrudan sağlık harcamalarına dayandırıldığını görülmektedir. Örneğin diz ağrılarında fizyoterapi, elle terapi ve pratisyen hekim tedavilerinin maliyet etkililiğini belirlemek amacıyla Korthals-de Bos ve diğerleri (2003) tarafından yapılan çalışmada maliyetlerin hesaplanmasında toplumsal bakış açısının benimsendiği ve yukarıda belirtilen tüm maliyetlerin dahil edildiği görülmektedir (Çalışkan, 2009).

Kamath ve diğerleri (2001) diz osteoartrit (OA) tedavisinde yüksek dozda Acetaminophen ile Ibuprofen, misoprostol ile İbuproven ve Celecoxib ve Rofecoxih ilaçları ile uygulanan tedavilerinin maliyet-etkililiğinin hesaplanmasında bu ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkiler (mide kanaması) ve kabul edilebilir iyileşme (ağrı skalası) olmak üzere iki farklı etkililik ölçütü kullanmışlar ve burada yalnızca hastane harcamalarının toplam maliyetleri oluşturduğunu varsaymışlardır. (Çalışkan, 2009). Diğer yandan eğer sağlık hizmeti finansmanını sağlayan kurum için yalnızca ilaç geri ödemesi önemli ise bir hastalığın tedavisi ile ilgili süreçte doğrudan ilaç harcaması toplam maliyetleri oluşturabilmektedir.

Bu çalışmanın konusunu oluşturan Tip 2 diyabetin maliyet etkililiği ile ilgili pek çok çalışma veritabanlarında yer almakta ve bu çalışmaların sistematik analizler ile değerlendirildiği çalışmalar pek çok çalışmada kullanılan ilaçlar, yeni teknolojiler, etken maddeler, yeni uygulamalar maliyet etkililikleri açısından değerlendirilmektedir. Örneğin, Rodgers ve diğerleri, (2009) diyabetik retinopatinin teşhis ve ekonomik değerlendirmesini yaparken, Brändle ve diğerleri (2009) Tip 2 diyabetli hastalarda yeni sayılabilecek bir ajan

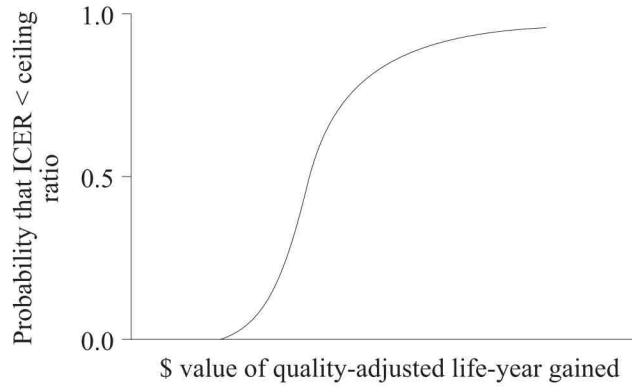
olan pioglitazon maliyet etkililiğini makrovasküler hastalık hikayesinde araştırmaktadır; diğer taraftan, Brixner ve arkadaşları insülin analoglarının maliyet etkililiğini araştırırken, Chernyak ve diğerleri (2009) yaşlı Tip 2 diyabetli hastalarda üç düzeyde görülen depresyonun maliyet etkililiğini detaylı olarak ortaya koyar. Bütün bu farklı alanlardaki çalışmalar maliyet etkililiğin hemen her sağlık çıktısı için incelenebilir bir ekonomik değerlendirme biçimi olduğunu göstermektedir.

2.5. Maliyet-Etkililik Oranı (MEO)

Bütün alternatifler arasından en maliyet-etkili yani hem en yüksek etkililiğe sahip hem de en düşük maliyetli olanının seçiminde maliyet etkililik oranı (*cost-effectiveness ratio*) kullanılmaktadır. Bu oran alternatif program uygulamaları ya da sağlık müdahalelerinin sağlık çıktılarına olan etkilerine göre öncelikleri belirlemeye olanak sağlamaktadır. Ancak maliyet etkililik oranı birbirinden bağımsız (*independent*) sağlık programlarının ve birbirini dışlayan (*mutually exclusively*) sağlık programlarının olduğu durumlar olmak üzere iki ayrı biçimde hesaplanmaktadır. Birbirinden bağımsız programlar söz konusu olduğunda bir programın sonuçları ve maliyetleri diğer programların sonuçları ve maliyetlerinden etkilenmezken, birbirini dışlayan programların olduğu durumda ise bir programın hem maliyetleri hem de sonuçlarının diğerlerini etkilediği kabul edilmektedir (Garber, 1999). Konumuzla doğrudan bağlantılı olması nedeniyle, Tip 2 diyabet çalışmalarında, maliyet etkililik oranının zaman ufkundaki değişikliklere ve tedavi etkilerinin süresine (bu bağlamda pioglitazon etkililiği) karşı duyarlı olduğu Brändle ve diğerleri, (2009) tarafından ortaya konulmuştur.

Şekil 9’ da Maliyet Etkililik Oranı görülmektedir. Dikey x çizgisi maliyet etkililik oranı olasılığı gösterirken; yatay y çizgisi dolar cinsinden kazanılan kaliteye ayarlı yaşam yıllarını göstermektedir. Eğriden de görüldüğü üzere, yaşama oranı arttıkça yani 0 dan 1 e doğru (ölümden tam sağlıklılık hali) maliyet hızla yükselmektedir. Kalite arttıkça eğrinin keskinliği yatay konuma yaklaşmakta ve bu da maliyetlerin belli bir iyileşme halinden sonra stabil hale geldiği anlamına gelmektedir.

Şekil 9. Maliyet Etkililik Oranı



Kaynak: Culyer, J. Anthony. 2005. *Dictionary of Health Economics*. Massachusetts: Edward Elgar Publishings.

Bu genel tablonun ardından, işlemlerin nasıl bu tip grafiklere dönüştüğünü görebilmek için, maliyet etkililik oranının hesaplanmasında kullanılan eşitliği dikkate almak gereklidir. Birbirinden bağımsız programlar için maliyet etkililik oranı ya da Garber’in (1999) ifadesi ile ortalama maliyet-etkililik oranı (MEO):

$$\text{Maliyet Etkililik Oranı} = \frac{\text{Bir sağlık programının ya da müdahalesinin maliyeti}}{\text{Program ya da müdahalenin sonucu}}$$

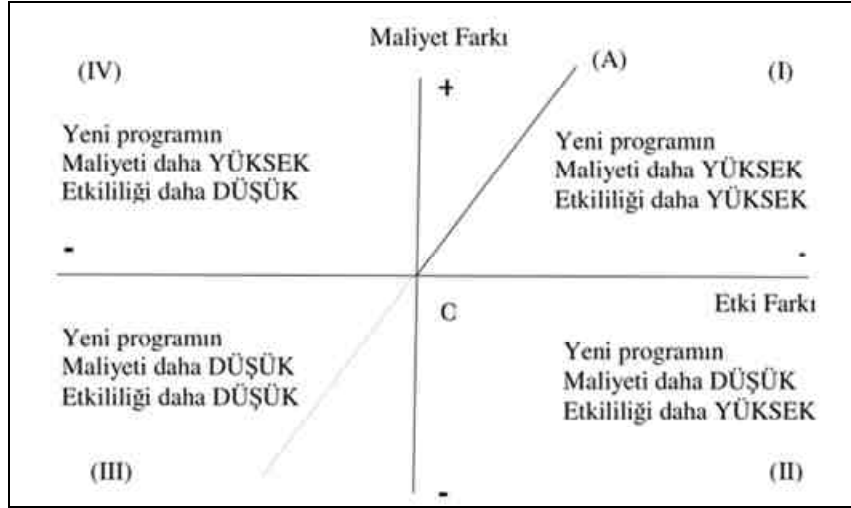
şeklinde hesaplanmaktadır.

Garber’a (1999) göre birden çok alternatif söz konusu iken bir programın bir şey yapmama gibi tek bir alternatifte bağlı olarak maliyet etkililik değerlendirmesinin yapılması ve alternatiflerin sıralanması hatalı sonuçlar vermektedir. Örneğin makul sayılabilecek marjinal maliyet-etkililik oranına sahip bir program ile daha düşük bir ortalama maliyet-etkililik oranına sahip program karşılaştırıldığında daha arzu edilir sonuçları nedeniyle birinci program seçilebilir. Ya da bir programın marjinal maliyet-etkililik oranı oldukça yüksek iken ortalama maliyet-etkililik oranına bakılarak seçim yapılabilir.

Aşağıdaki Maliyet Etkililik ile ilgili düzlem, hem Drummond’ta (2006) hem de Culyer’de (2005) yer almakta ve maliyet etkililiğin nasıl bir düzlem içerisinde şekil kazandığını göstermektedir. Burada da görüldüğü üzere, I nolu düzlem maliyeti daha yüksek, etkililiği daha yüksek yeni programda maliyetlerin hızla tırmandığını grafiksel olarak göstermektedir.

Bunun tam tersi durum ise III nolu düzlemde görülebilir; nispeten daha az tercih edilecek bir alternatifi olarak göze çarpmaktadır. Ancak hasta açısından ve ödemeyi yapan (ya da geri ödemeyi yapan devlet açısından) en çok tercih edilecek olan II nolu düzlemdir.

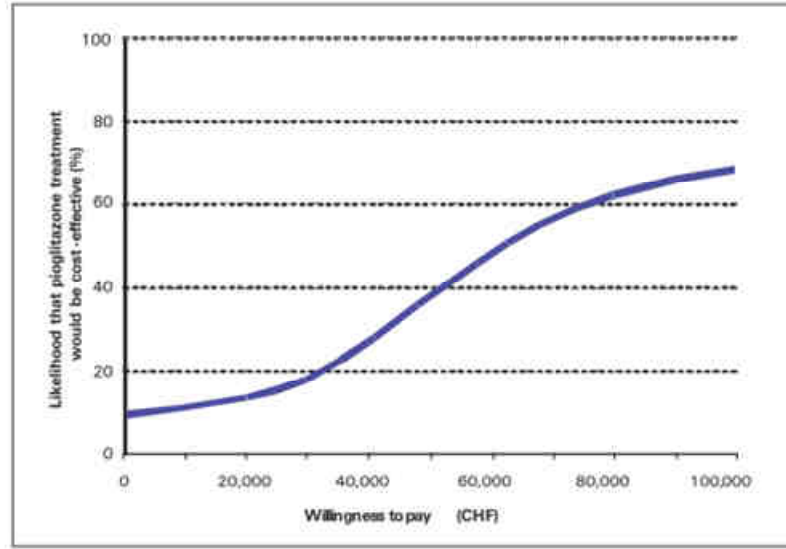
Şekil 10. Maliyet Etkililik Düzlemi



Kaynak: Culyer, J. Anthony. 2005. *Dictionary of Health Economics*. Massachusetts: Edward Elgar Publishings

Tip 2 diyabetli hastalarda kullanılan pioglitazonun plasebo ile karşılaştırılması sonucu, ortaya çıkan maliyet etkililik kabul edilebilirlik eğrisi aşağıdaki gibi çıkmıştır: burada x düzlemi İsviçre Frangı üzerinden ödeme istekliliğini gösterirken, y düzlemi ise, pioglitazonun olası tedavisinin maliyet etkililiğini yansıtmaktadır (Brändle, 2009).

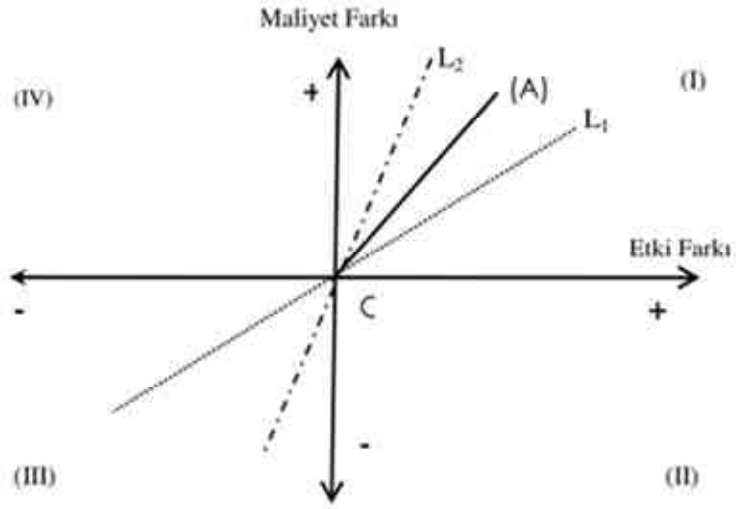
Şekil 11. Maliyet Etkililik Düzlemi



Kaynak: Brändle, M., Goodall G., Erny-Albrecht, K M., Erdmann E., Valentine, W J. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in patients with type 2 diabetes and a history of macrovascular disease in a Swiss setting. *Swiss Med Wkly*, 139(11–12):173–184.

Bir sonraki şekil ise (Şekil 12) ödeme istekliliğini (L1) diğer kesikli çizgi ise (L2) maliyet etkililiği gösterir. Programın maliyet etkililiği, belirgin bir biçimde tercih edileceğini görülür. Etki ve maliyet yükselmesi tercih konusunda böyle bir grafik oluşmasına neden olmaktadır.

Şekil 12. Eşik Maliyet Etkililik Oranı



Kaynak: Drummond, M F., Sculpher M J., Torrence G W., O'Brian B J. ve Stoddart G L. 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford Medical Publications.

2.6. Maliyet Etkililik Genel Değerlendirme

Aşağıda Bowling ve Ebrahim'de yer alan bu tablo (2005) ekonomik değerlendirme çeşitleri kısaca özetlemektedir.

Tablo 4. Ekonomik Değerlendirme Çeşitleri

Ekonomik Değerlendirme Türü	Ölçüm / Çıktı Değeri
Maliyet Yarar Analizi	Parasal Birimler
Maliyet Etkililik Analizi	Doğal Birimler (Kazanılan Yaşam Yılları gibi)
Maliyet Fayda Analizi	Fayda, genelde QALY şeklinde

Kaynak: Bowling A., ve Ebrahim, S. (Der) 2005. *Handbook of Health Research Methods: Investigation, Measurement and Analysis*. Open University Press: New York.

Maliyet etkililik ile ilgili pek çok alt başlıkta konu ele alınmış; maliyet etkililik hem ölçülebilir para cinsinden hem de ölçülmesi mümkün olmayan yaşam kalitesiyle ilgili olarak;

hastada görülen değişiklikler olarak; bir sağlık çıktısı olarak, kazanılmış yaşam yılı olarak ortaya konulmuştur.

2.7. Duyarlılık Analizi

Bir ekonomik değerlendirme sürecinde bütün parametrelerin tam olarak bilinmesi olanaklı değildir. Bowling ve Ebrahim belirsizlik ile başa çıkmanın ekonomik değerlendirmelerin yaygın bir parçası olduğu ileri sürerler ve bu belirsizlikte etkili olan ekonomik kavramları şöyle sıralarlar: üretim maliyetleri, gelecekteki [olası] maliyetler, indirgeme oranı; bunlara ilaveten maliyet ve sağlık çıktılarının karmaşık süreci ve sürekli belirsizliğini koruyan bunlara ait değerler (2005).

Sistematik bir incelemenin sağlamlığı duyarlılık analizi aracılığıyla değerlendirilir, böylelikle incelemenin bulguları herhangi bir önemli varsayım gerçekleştirildikten sonra, defalarca yeniden incelenir. Genelde, bu çalışmaların ya yayın statüsüne göre ya da kaliteleri temel alınarak konuya dahil edilen ya da konudan hariç tutulan çalışmaların varlığını gerektirir. Bu bağlamda sonuçları tutarlı olmayan incelemeler ihtiyatla karşılanmalıdır (Bowling ve Ebrahim, 2005).

Özellikle, temelde aynı kanıtı dayalı olan birbirinden bağımsız sistematik incelemeler zıt yönlerde sonuçlara ulaştığında sıkıntılar ortaya çıkar; ancak için iyi tarafı bunun seyrek görülen bir durum olması ve genelde yeterli duyarlılık analizinin yapılmamasından kaynaklanmasıdır (Bowling ve Ebrahim, 2005)

Nitekim, sistematik inceleme yapılırken en çok tavsiye edilen yöntemlerden birisi ise kalite değerlendirmesinin, incelemenin duyarlılık analizinin bir parçası olarak kullanılmasıdır. Böylelikle, incelemenin bulguları – ya tüm çalışmalar incelemeye dâhil edildiğinde ya da ‘iyi’ ve ‘daha az iyi’ biçiminde ayrı ayrı analiz edildiklerinde – karşılaştırılabilir (Bowling ve Ebrahim, 2005).

Tip 2 diyabetle ilgili yapılan çalışmalarda özellikle marjinal maliyet etkililik oranı (ICER) hesaplamalarında (hem para hem yaşam yılı gibi birimler kullanılarak), duyarlılık analizi büyük önem taşır. Chernyak ve arkadaşları, duyarlılık analizini tarif ederken, maliyet ve etkilerle ilgili istatistiksel belirsizliğin yanı sıra (örneklem varyasyonu), her ekonomik değerlendirmenin bir dereceye kadar veri belirsizliği (kaynak maliyetleri / fiyatlar) ve metodolojik tartışmaları (fayda ve indirim oranlarının derivasyonu gibi) beraberinde getirdiğini iddia etmektedirler. Bu belirsizlikle başa çıkmanın yolu duyarlılık analizi yapmaktır. Parametrelerdeki değişimlerin sonuçları etkileyip etkilemeyeceğine karar vermek için, başlangıç analizlerindeki belirsiz parametreler değiştirilebilir denmektedir. Bu analiz türü depresyon ve Tip 2 diyabet için uygulanmıştır (Chernyak ve diğerleri 2009).

Tip 2 diyabetle ilgili, duyarlılık analizinin bir örneği Brändle ve diğerleri, (2009) pioglitazon ve plasebo ile yaptığı maliyet etkililik çalışmasında detaylı olarak tablolatırılmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Pioglitazon ve Plasebo Duyarlılık Analizi

Sensitivity analysis	Quality-adjusted life expectancy (QALYs)			Lifetime direct costs (CHF)			ICER (CHF per QALY gained)
	Pioglitazone	Placebo	Difference	Pioglitazone	Placebo	Difference	
Base case	9,329 (0,142)	9,149 (0,141)	0,180	229,308 (6,295)	218,394 (5,956)	10,914	60,596
5 year time horizon	3,446 (0,027)	3,442 (0,027)	0,004	48,946 (953)	46,156 (933)	2,791	734,011
10 year time horizon	5,908 (0,061)	5,878 (0,059)	0,030	97,703 (2,033)	93,044 (1,846)	4,661	134,246
20 year time horizon	8,517 (0,113)	8,420 (0,114)	0,097	180,132 (4,238)	172,493 (3,967)	7,639	78,562
Delay of β -cell deterioration	9,310 (0,143)	9,149 (0,141)	0,161	223,843 (6,241)	218,394 (5,956)	5,449	33,843
No risk adjustment for age	9,381 (0,149)	9,206 (0,138)	0,176	206,229 (5,752)	194,406 (5,314)	11,823	67,333
PIO effects last only 5 years	9,165 (0,144)	9,149 (0,143)	0,016	225,560 (6,192)	218,394 (5,956)	7,175	439,313
0% discount rates	11,947 (0,299)	11,866 (0,293)	0,281	324,819 (10,140)	308,833 (9,514)	15,986	56,850
5% discount rates	7,541 (0,102)	7,422 (0,102)	0,120	169,772 (4,189)	161,826 (3,967)	7,946	66,003
Sampling over base case	9,332 (0,295)	9,131 (0,294)	0,181	230,409 (12,707)	219,444 (12,404)	10,964	60,399
CORE QoL estimation method, using CODIP-2 CVD disabilities	8,079 (0,127)	7,908 (0,127)	0,172	229,308 (6,295)	218,394 (5,956)	10,914	63,531
Edema disability included	8,067 (0,127)	7,900 (0,127)	0,167	229,308 (6,295)	218,394 (5,956)	10,914	63,261
Non-serious heart failure disability	8,046 (0,126)	7,886 (0,126)	0,160	229,308 (6,295)	218,394 (5,956)	10,914	68,165
Hospitalization for heart failure disability	7,919 (0,124)	7,796 (0,125)	0,123	229,308 (6,295)	218,394 (5,956)	10,914	88,338
"Worst case" disabilities included	7,890 (0,123)	7,775 (0,124)	0,115	229,308 (6,295)	218,394 (5,956)	10,914	94,654
"All" CVD disabilities included	7,706 (0,120)	7,570 (0,120)	0,135	229,308 (6,295)	218,394 (5,956)	10,914	80,612

Values shown are means with standard deviation in parentheses. ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = quality-adjusted life years.

Kaynak: Brändle, M., Goodall G., Erny-Albrecht, K M., Erdmann E., Valentine, W J. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in patients with type 2 diabetes and a history of macrovascular disease in a Swiss setting. *Swiss Med Wkly*, 139(11-12):173-184.

2.7.1 Modelleme ve Duyarlılık Analizinde Modelleme

Bu istikrarlılığı öngörebilmek için bir tür ileri dönük tahminler denilebilecek modellemeler kullanılır. Bu modellemeler arasında Markov (zinciri) ve Monte Carlo simülasyonları sağlık alanında özellikle de geleceğe yönelik kaliteye göre ayarlanmış yaşam yıllarının hesaplanmasında kullanılmaktadır.

Simülasyonlar hep geleceğe dönük olacağı için, ileride tamamlanacak bir zaman diliminden bahsedilmektedir; bunlar 5 yıl 10 yıl 20 yıl gibi bir süre için yapılan hesaplamalardır ve bu nedenle de zaman ufku (*time horizon*) kavramı kullanımı tercih edilmektedir.

2.7.1.1. Zaman Ufku

Halk Sağlığı Ansiklopedisi'nde, *Encyclopedia of Public Health*, “Zaman Ufku ve Modelleme” başlığı altında, şu tanım yapılmıştır: “Pek çok hastalık açısından, daha az başarılı olabilecek bir alternatif ile karşılaştırıldığında, daha başarılı bir tedavinin tıbbi ve ekonomik sonuçları uzun bir süreç ile – genelde de hastanın yaşam süresi – ile ilişkilidir. Pek çok vakada, örneğin görüntüleme testleri ya da birinci ve ikinci basamak müdahalelerdeki diğer önlemler açısından, genelde müdahaleden uzun bir süre sonra, tıbbi ve ekonomik fayda gözlemlenir. Bu nedenle, ekonomik değerlendirme çalışmalarında, müdahale ile ilişkili tüm sonuçlarını kapsayan bir zaman süresinin dikkate alınması gereklidir (Kirsh, 2008).

Sağlık ekonomisi analizlerini karşılaştırmak için kullanılan ‘zaman ufku’, klinik ve epidemiyolojik çalışmaların sınırlı olan takip döneminden (*follow-up period*) genelde daha uzundur. Bunun iki sonucu vardır. (1) kanıta-dayalı tıp standartlarının klinik denemelerde sıkça yapıldığı gibi aynı katı tarz ile ekonomik değerlendirme çalışmaları için kullanılamayacak olduğu kabul edilmelidir; (2) randomize klinik çalışmaların ya da epidemiyolojik çalışmaların hasta takip süresini aşan süreler ancak sadece modelleme ile hesaplanabilmektedir. Medikal karar ağacı analizi, Markov modelleri ya da belirsiz vaka

simülasyonları (*discrete event simulation*) bir hastanın yaşam süresi boyunca kullanılan pek çok sağlık teknolojisinin tıbbi ve ekonomik sonuçlarını hesaplamak için kullanılan standart yöntemler olarak görülürler, ancak bu noktada çalışmaların şeffaf bir biçimde ve yüksek metodolojik standartlar kullanılarak gerçekleştirilmesi ve tanımlanması gereklidir (Kirsh, 2008)

2.7.1.2. İndirgeme Oranı (Discounting Rate)

Zaman ufku ve modellemelerle birlikte karşılaşılan diğer bir önemli kavram ise “indirgeme oranı” terimiyle ifade edilen bir tür ön varsayımdır. Bu ön kabul, Culyer’in *Sağlık Ekonomisi Sözlüğü*’nde (2005) şu ifadeler ile yer almaktadır; indirgeme oranı, “cari değeri hesaplamak ya da gelecekteki değerlerde bir takım indirimler [indirimler] yapmak için kullanılan faiz oranı”. Bu konuda karşılaşılan diğer bir kavram ise indirgeme faktörü olup bu da yıllık hesaplamalarda şu formül kullanılarak uygulamaya konulur: $1/(1+r)^t$. Burada t yılı için r yıllık indirim oranını göstermektedir. Şayet $r = 0,1$ kabul edilecek olursa, t için indirim faktörü 0.909 olur ve $t = 5$ ise, hesaplamada sonuç 0.620 şekline dönüşür.

“Uygun bir indirgeme oranı kullanılarak farklı tarih ve zamanlarda meydana gelen maliyet ve faydaları ortak bir ölçüğe düşürme işlemi” (Culyer, 2005) biçiminde tanımlanan ve ileriye yönelik yapılan simülasyonlarda maliyet etkililik analizlerinin değişmez bir aracı olan indirgeme işlemi daha detaylı bir formül kullanılarak, şöyle hesaplanmaktadır: Yıllık r indirgeme oranı (ondalık kesir ile ifade edilir) ile birlikte, bir yıllık zaman zarfında bir maliyetin ($Cost=C$) cari değeri ($Present Value=PV$) ise $PV = C/(1+r)$ olacaktır. İki yıl içerisinde ise aynı hesaplama şöyle ifade edilecektir: $PV = C/(1+r)^2$. Bu durumda bir dizi halinde gelen toplam yıl sayısı dikkate alınınca, gelecek yıllar içerisindeki toplam maliyetlerin PV ’si (cari değeri) her yılın PV ’sinin toplam miktarına eşittir. Bir dizi yıl için, C , yani sabit kabul edilen maliyet, soyut zaman formülü şöyle gösterilir:

$$PV = C \left[\frac{(1+i)^n - 1}{i(1+i)^n} \right]$$

Şüphesiz bu işlem maliyetlerle ilişkili olarak faydalar içinde uygulanabilir. Ancak, faydaların (gelecekteki *kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılları QALYs* gibi) indirgenip indirgenemeyeceği konusunda bir takım tartışmalar vardır (Culyer, 2005).

Aynı konuyla ilişkili olarak farklı bir açıklama da Öksüz ve Malhan'ın kitabında yer almaktadır: “Bazı araştırmacılar, hastalık ve mortalite riski indirimi için ödeme istekliliği (WTP) ölçümlerini hesaplarken, nitelikli özellikleri hesaplamalardan elemeye çalışmaktadır; diğerleri ise bu özellikleri doğrudan değerlendirmeye kalkmaktadır” (2005b).

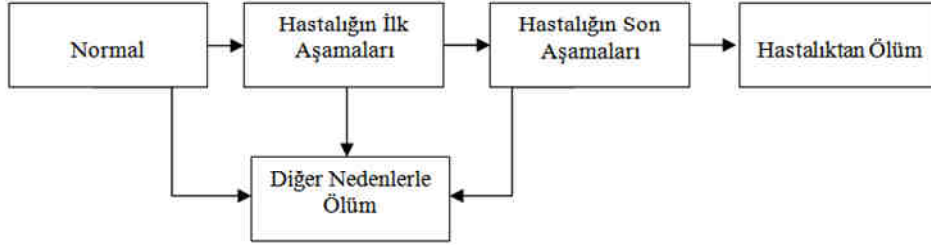
Her ne kadar simülasyonlara dayalı geleceğe yönelik hesaplamalarda farklılıklar gösterse de bu oranın sıklıkla % 3,5 civarı varsayıldığı görülmektedir. Kimi maliyet etkililik analiz hesaplamalarında, % 2,5 ya da %5 gibi rakamlarda tercih edilmiştir. Örneğin 35 yıllık bir zaman ufku belirleyerek, CORE (The Center for Outcomes Research) isimli diyabet simülasyon modeli kullanan, Brändle ve arkadaşları İsviçre’de Tip 2 diyabet hastalarında yeni bir ajan olan pioglitazon’un etkililiğini ölçmede bu oranı % 2,5 olarak belirlerken (2009), inhale edilebilen insülin tedavisinin etkililiği ile ilgili araştırmalar yapan Black ve diğerleri (2007), 20 yıllık bir zaman ufku ile simülasyon yaptıkları çalışmalarında bu oranı yıllık % 3,5 olarak kullanmayı benimsemişlerdir. Öte yandan, Almanya’da 10 yıllık zaman ufkuyla exenatid ve insülin glargin ile ilgili yapılan maliyet etkililik çalışmasında indirgeme oranı % 5 olarak belirlenmiştir (Mittendorf ve diğerleri, 2009). Çin’de Tip 2 diyabetli hastalarda bifazik insülin asparta geçişin maliyet etkililiğini inceleyen Palmer ve arkadaşları buradaki indirgeme oranını % 3 olarak belirlemiştir (2008). Tüm bu rakamlar indirgeme oranının ne denli farklı olabileceğini gösteren örneklerdir.

2.7.1.3. Markov Modeli ve Monte Carlo Simülasyonu

Bowling ve Ebrahim’e göre sağlık hizmetleri alanında kullanılan Markov modelleri durum-değişim (state-transition) modelleridir. Hastalığın ilerlemesini tanımlamak için sağlık hizmetleri alanının matematik modellemesinde sıklıkla kullanılır. Matematik modellemede, denekler genelde yaş ve cinsiyet gibi konuyla bağlantılı diğer özelliklerine göre, tanımlanmış sağlık durumlarından birine dâhil edilirler. Markov modeli hastalık ilerlemesi genelde şematik olarak oklarla gösterilir. Örneğin, ‘normal’ hastaliksız durumdaki bir denek ‘ilk hastalık aşaması’ durumuna ya da ‘diğer nedenlerle öldü’ durumuna ilerleyebilir. (Bu tüm ölüme yol açan mortalite olasılıklarından, modellemesi yapılan hastalıktan ölüm olasılığının çıkartılması ile elde edilir.) Bir sağlık durumundan başka bir sağlık durumuna geçiş, (her ne kadar sürekli

Markov-zaman modelleri tanımlanabiliyor olmasına rağmen) geçiş olasılıklarına göre, genelde bir yıllık periyotlar halinde, belirli zaman aralıklarında meydana gelirler (2005).

Şekil 13. Hastalık İlerlemesini Tanımlamak İçin Kullanılan Bir Markov Modelinin Kuramsal Örneği



Kaynak: Bowling A., ve Ebrahim, S. (Der) 2005. *Handbook of Health Research Methods: Investigation, Measurement and Analysis*. Open University Press: New York.

Sistematik analiz, bir analiz sırasında yapılan varsayımlarla ilişkili olarak o analizin sonuçlarının istikrarlılığını değerlendirmektedir (Petitti, 2000). Modelde yer alan belirsizliklerin kaynaklarına bakmak için kullanılmaktadır. Parametresi görece değişikliklerle birlikte büyük oranda değişen her tür elde edilen sonuç sağlam/stabil kabul edilemez. Bu nedenledir ki:

- Tüm modelleme çalışmaları yoğun bir duyarlılık analizi içermelidir.
- Mümkün olduğunda, Monte Carlo simülasyonu kullanan modeller içerisindeki duyarlılık analizleri; rastgele simülasyon hatalarınızı en aza indirmek amacıyla her bir duyarlılık analizi için rastgele seçilen rakamların tekrar edilebilir sekansını gerçekleştirebilecek rastgele numara üretebilen bir sistemi uygulamaya koymalıdır.
- Şayet Kohort simülasyonu kullanılmışsa, duyarlılık analizi; parametre girdilerinin belirlenmiş olasılık dağılımlarını kullanarak ve olasılıksal simülasyonlar (Monte Carlo, İkincil Sıra) kullanarak yapılabilir.

Belirsizlik birincil sıra (first order) ya da ikincil sıra (second order) olarak sınıflandırılabilir ve bunlar duyarlılık analizi ile ilgili literatürde sıkça kullanılan terimlerdir. Bu terimlerle ilgili yapılan en yararlı açıklama Stinnett ve Paltiel'den (1997) gelmiştir: Birincil sıra belirsizlik çalışmanın/denemenin özünde var olan olasılıklı/stokastik (*stochastic*)

doğasını yansıtır; bir olayın olasılığı kesin olarak bilinse bile, herhangi belirli bir denemenin sonucu/çıktısı bilinmeyen önsel, *apriori*, (yani hiçbir denemeye dayanmayan ve akıl yoluyla bulunan) bir durumdur. Örneğin Tip 2 diyabetle ilgili olarak Hoomans ve diğerleri, (2009) stokastik yaklaşımdan söz eder; bu insüline bağımlı olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda kaynak tahsisatına karar verirken, stokastik uygulama modellemesine başvurulduğunu belirtmektedir.

Birincil sıra belirsizlik (düzgün bir bozuk para atıldığında yazı mı tura mı gelecektir?) sonuçların olasılık dağılımı kesin olarak (Yazı ve tura gelme şansı eşittir her birinin gerçekleşme olasılığı %50 dir) bilinse bile, varlığını sürdürmeye devam edecektir.

İkincil sıra belirsizlik, sonuçların olasılık dağılımının parametrelerinde görülen belirsizliğe karşılık gelir. Örneğin, havaya atılan bozuk paranın hileli olduğunu/düzgün olmadığını varsayalım, böylesi bir durumda; belirsizlik sadece yapılan atışın sonucunu kuşatmakla kalmaz aynı zamanda da her bir olası sonucun olma ihtimalini de bu belirsiz içine sokar.

Sıkça gözlemlenen iki tür duyarlılık analizi söz konusudur:

- Tek taraflı (tek varyasyonlu) duyarlılık analizi, diğer değişkenlerin değerleri sabit kalırken – her bir sefer de, modeldeki değişkenlerin varsayılan değerleri değişiklik gösterebilir.
- İki yönlü (çift varyasyonlu) duyarlılık analizinde, diğer değişkenlerin değeri sabit kalırken, iki değişkenin değerlerinin her bir kombinasyonu için model çıktıları hesaplanır.

Grafikler genelde sonuçları sunmak için kullanılır. Monte Carlo yöntemi gibi olasılıksal yöntemler kullanılabilir. Bunlarda, incelenen belirsiz parametreler için olası parametrelerin dağılımından yapılan rastgele bir çekiliş yapılabilir. Bunun sonucunda, ikincil sıradaki Monte Carlo simülasyonu; olası oranlardan hareketle yıllık mortalite oranı gibi ve ya örneğin simülasyonu yapılan bir kişinin – mortalite oranının değeriyle nispi ölçekte rastgele

bir sayının değeriyle belirlenmiş rakamlara bağlı olarak – yaşayıp yaşamayacağı bu gibi bir olayın olup olmayacağına karar vermek maksadıyla rastgele bir sayının üretilmesini içerecektir (Bowling ve Ebrahim, 2005).

Duyarlılık analizi, maliyet-etkililik analiz sonuçlarını etkileyebilecek birçok parametrenin etkilerini göstermek üzere yapılan bir uygulamadır. Bu anlamda duyarlılık analizi modelin tüm varsayımları kullanılarak en iyi senaryo ile en kötü senaryonun test edilmesini sağlamaktadır (alışkan, 2009).

Petitti'nin (2000) ele aldığı gibi, duyarlılık analizinin asıl hedefi, analizin sonuçlarının istikrarının analizde yapılan varsayımlar ile değerlendirilmesidir. Petitti kızıamıkla ilgili yapılmış bir çalışmayı seçerek bu konudaki analizin nasıl yapıldığını ortaya koymuştur.

Brndle ve arkadaşları marjinal maliyet etkililik oranı (ICER) zerinde ana parametrelerin etkilerini göstermek için duyarlılık analizi yapmış ve bunu 5, 10 ve 20 yıllık dilimler için hesaplamıştır (2009). Yapılan hesaplamalarda zaman ufku, Monte Carlo simülasyonları ve ICER hesaplamaları bütün detaylarıyla araştırmacılara sunulmuştur.

Buraya kadar maliyet etkililik ile ilgili bir alt yapı oluşturulmaya çalışılmıştır. Tezin bundan sonraki bölümünde veritabanlarından derlenen Tip 2 diyabetin maliyet etkililiği ile ilgili çalışmalar ele alınacaktır.

BÖLÜM III. TİP 2 DİYABET ve MALİYET ETKİLİLİK

3.1. Diyabet Nedir?

Diyabet antik çağlardan beri bilinen ve günümüzde de dünyanın her yerinde yaygınlaşan, prematüre koroner arter hastalıkları, körlük, böbrek yetmezliği ve amputasyon gibi yüksek maliyetli girişimlerle ilişkilendirilen bir sağlık problemi olarak varlığını korumaktadır. Diyabetin bilimsel temelleri yüzyıllar içerisinde dönüşüm göstermiştir; uzun süre bir böbrek hastalığı düşünülen bu problemle ilgili teori ürede şekerliliğin keşfedilmesiyle değişiklik göstermemiştir. Thomas Willis ve Matthew Dobson 1776 da glikozüriyi fark etmiştir. Karaciğerin glikoz ürettiğini fark eden Claude Bernard (1813 -78) olmuştur. Pankreatektominin diyabete yol açtığının keşfedilmesi (O von Mering ve J Minkowsky, 1889, Strazburg) diyabetin gerçekten bilimsel olarak anlaşılmasını sağlamıştır. Birkaç başarısız girişimden sonra, Romanya'dan N. Paulesco insülini 1921 yılında çıkarmayı başarmıştır. Aynı yıl Kanada'dan Banting ve Best Macleod ile birlikte biyokimyacı Collip başarılı biçimde insülini çıkartmış ve üretim ve dağıtımını sağlayarak bu keşif ile Nobel ödülünü paylaşmışlardır. 1922 yılında, 14 yaşındaki erkek çocuğu Leonard Thmopson ilk diyabet tedavisi gören kişi olmuştur. Böylece uzun diyabet tedavisi yolculuğu ileri ilaç teknolojilerinin kullanıldığı günümüzde de devam etmektedir (Watkins ve Amiel, 2003).

Diyabet Mellitus (Diabetes Mellitus) – bazı Türkçe kaynaklarda Diabetes Mellitus diye de yazılmaktadır – insülin üretiminde, insülin aktivitesinde veya her ikisinde de görülen bir bozukluktan kaynaklanan kronik metabolik bir hastalıktır (Black, 2007: 1). Benzer bir tanım ise, Metzger'in kaleme aldığı, *Guide to Living with Diabetes: Preventing and Treating Type 2 Diabetes – Essential Information You and Your Family Need to Know* (Diyabetle Yaşam Rehberi: Tip 2 Diyabetin Tedavi Edilmesi ve Önlenmesi – Sizin ve Ailenizin Bilmesi Gereken Temel Bilgiler) adlı kitapta ‘modern bir epidemik’ olarak tanııldıktan sonra, şöyle yer alır: “... sonuçta, hücrelere gitmeyen ve kanda biriken glikoz diyabetin en belirgin işaretidir” (2006: 5). Öte yandan Greenbaum ve Harrison’un editörlüğünü yaptığı diyabetle ilgili *Diabetes Translating Research into Practice* (Diyabet: Araştırmaların Pratiğe Dökülmesi) isimli derleme çalışmada, “diyabetin, akut ve uzun süreli komplikasyonlara yol

açan, kanda sürekli olarak yüksek seviyelerde seyreden kan glikozu konsantrasyonu” olduğu ifade edildikten sonra, hem akut hem de uzun süreli diyabet kavramları açıklanmıştır. Akut olan diyabette belirgin hiperglisemi su ve elektrolit dengesini ve enerji kullanımını bozar ve poliüreye, polidipsiye, dehidrasyona, kilo kaybına ve sonunda da serebral disfonksiyona ve komaya kadar gider. Kronik olan diyabette ise, hiperglisemi çeşitli hücre fonksiyonlarını bozar, bu durum da özellikle damarlarda ve sinirlerde komplikasyonlara yol açar (2008).

3.1.1. Diyabet Türleri Nelerdir?

Kadınlara yönelik olarak Amerikan hükümeti tarafından hazırlanan Kadın Sağlığı adlı internet sitesinde (www.womenshealth.gov) oldukça sade ve anlaşılır bir dille diyabetin üç ayrı kategoride görüldüğü açıklanmıştır: Tip 1, Tip 2 ve Gestasyonel (Hamilelik) Diyabet.

Tip 1 diyabet ömür boyu süren genelde de çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülen bir hastalıktır. Vücudun insülin üretemediği bu durumda, her gün [dışarıdan] insülin alınmalıdır. Ayrıca Tip 1 diyabet, pankreasta bulunan ve insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün bir süreç (vücudun bağışıklık sisteminin kendi hücrelerini tanıyamaması) sonunda zedelenmesi ile meydana gelmektedir. Tip 1 diyabetin tedavisi, insülin iğneleri ve tabancası kullanmak, sağlıklı yiyecekler yemek, düzenli fiziksel aktivite yapmak, (pek çok kişi için ise) günlük aspirin almak ve kan basıncının ve kolesterol seviyesinin düzenli takip edilmesidir.¹⁷

Tip 1 diyabetle ilişkili olarak benzer ifadeler Profesör Şükrü Hatun’un sağlık ile ilgili yazısından özetlenmiştir: Tip 1 diyabet daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Mutlak veya görece bir insülin yetersizliği olduğundan hastalar ömür boyu insülin hormonunu dışarıdan (enjeksiyon yoluyla) almak zorundadırlar. Bu nedenle Tip 1 diyabet İnsüline Bağımlı Diyabet (Insulin Dependent Diabetes Mellitus=IDDM) olarak da isimlendirilmektedir. Genel olarak toplumdaki diyabet vakalarının %10’unu Tip 1 Diyabet vakaları oluşturmaktadır. Çocukluk çağında Tip 1 diyabet sıklığı ülkeler (bölgeler) arasında

¹⁷ Womenshealth.gov Page. Mart 2010. <<http://www.womenshealth.gov>>

farklılık göstermekte ve her yıl 15 yaş altındaki 100.000 çocuktan 1-42'sinde diyabet gelişmektedir. Tip 1 diyabet genel olarak kuzey ülkelerinde daha sık görülmektedir.¹⁸

Tip 2 diyabet ise, Tip 1 diyabete göre çok daha sık görülen bir hastalıktır. Yaklaşık olarak 10 diyabetli hastadan 9'unun Tip 2 diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Her yaşta Tip 2 diyabete yakalanmak mümkündür. Tip 2 diyabette vücudunuz insülin üretir ancak bu görevini yapacak miktarda değildir ve bu nedenle de glikoz hücrelere taşınamaz. Tip 2 Diyabet konusu bir sonraki başlık atında detaylı olarak ele alınmaktadır.

Gestasyonel diyabet ya da günlük dilde hamilelik diyabeti üçüncü tür diyabet grubunda yer alır. Yaklaşık her 20 hamilelikten 1 tanesi hamilelik diyabeti olarak görülebilmektedir. Hamilelik sırasında vücut, hormonların görevini tam olarak yapmasına engel olur. Bunu telafi etmek için, vücut ekstra insülin üretir. Ancak bazı kadınlarda, bu ekstra insülin de yeterli gelmez ve gestasyonel diyabet oluşur. Genelde bu tip diyabet hamilelik bittikten genelde sona erer. Gestasyonel diyabet olan kadınların daha sonra ileriki yaşlarda Tip 2 diyabet geliştirme riski yüksektir.¹⁹

3.1.2. Tip 2 Diyabet Nedir?

Eskiden İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus= NIDDM) ya da yetişkinlikle birlikte görülen diyabet olarak isimlendirilen, Tip 2 diyabet Tip 1 diyabete göre daha ileriki yaşlarda çıkan bir türdür. Ancak son yıllarda gençler ve çocuklar arasında obezitenin artması, eskiden daha çok 45 yaş üstü hastalığı olarak bilinen Tip 2 diyabetin belirli yaşlarda görülme prevalansı oldukça değişmiştir (Cummins ve Royle, 2010: 1). Bu hastalık, sıklıkla erişkinlerde ve şişman (obez) kişilerde görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde, Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık % 85 – 90'ı ya aşırı kilolu ya da obezdir; ideal vücut ağırlıklarından %20 daha fazla kiloludurlar (Metzger, 2006: 7). Yine Satman ve arkadaşlarının Türkiye'de gerçekleştirdiği çalışmada (TURDEP) diyabet prevalansındaki artışın vücut kitle indeksi artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (2002). Tip 2

¹⁸ SAĞLIK TR.NET. Mart 2010. <http://saglik.tr.net/genel_saglik_seker_hastaligi.shtml>

¹⁹ Womenshealth.gov Page. Mart 2010. <<http://www.womenshealth.gov>>

diyabetli hastalarda insülin salgılanmasındaki yetersizlikten çok dokulardaki insülin reseptörlerindeki direnç (rezistans) sonucunda glikoz metabolizması bozulmaktadır. Tip 2 diyabetin kuvvetli bir genetik yatkınlık zemininde geliştiği bilinmekle birlikte, genetik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (Hatun, 2010).

Tip 2 diyabetliler hastalıklarının başlangıcında ve sıklıkla çok uzun bir süre insülin ihtiyacı olmaksızın yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Bu nedenle Tip 2 diyabet İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus= NIDDM) olarak da isimlendirilmektedir. Genel olarak erişkin nüfusta %4-8 oranında Tip 2 diyabet görülmektedir (Hatun, 2010).

Rakamsal farklılıkların görülmesinin birkaç temel nedeni vardır. İlk olarak, çoğu insan tip 2 diyabet için risk altında olup olmadığını bilmemektedir. İkinci olarak, tip 2 diyabet olan pek çok hasta asemptomatiktir - yani hasta olmalarına ve hastalığın ilerliyor olma olasılığına rağmen, gözle görülür belirtiler göstermezler. Üçüncü olarak, diyabet belirtilerinin yanlış yorumlanması da sık görülen bir durumdur. Örneğin, aşırı susuzluk, sık idrara çıkma, halsizlik, kilo kaybı ve hatta bulanık görme gibi rahatsızlıklar tedrici olarak ortaya çıkar ve yaşlanmaya yorulabilir; ancak bunlar aslında tip 2 diyabet hastalığının ilerleyişinin klasik belirtileridir (Hatun, 2010).

3.1.3. Tip 2 Diyabet: Teşhis, Bulgular ve Tedavi

Tip 2 diyabet nasıl meydana gelir sorusu hala çok net cevaplandırılabilen bir soru değildir. Ancak, genelde insülin direnci ile başlar, aşırı kiloluluk ile ilintilidir ve pankreasın insülin direncini aşabileceğinden daha fazla insülin üretmesiyle bağlantılıdır. Zaman içerisinde, pankreas yeterince üretim sağlayamaz; insülin üretimi düşer ve kan glikozu artar ve peşi sıra klinik diyabet ortaya çıkar. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS), hastalara bu teşhis konulduğunda insülin üretimlerinin yaklaşık %50 kadar düşük olduğu tespit edilmiştir (Cummins ve Royle, 2010).

Amerikan Diyabet Birliği Diabetes Mellitus tanı kriterleri: En az 8 saatlik tam açlık sonrası plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dl (7,0 mmol/l) veya üzerinde saptanması, poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi semptomların eşlik ettiği, rastlantısal (herhangi bir saatte veya toklukta) plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl (11,1 mmol/l) veya üzerinde olması, OGTT (oral glikoz tolerans testi) sırasında 2. saat plazma glikoz değerinin \geq 200 mg/dl (11.1 mmol) olması (2009).

Diyabete Yaşam Dergisi, Tip 2 diyabetin ortaya çıkış nedenlerini açıklarken hem genetik hemde çevresel faktörlerin rol oynadığını ortaya koymaktadır: Vücudumuzda kan şekerinin normal düzeyde kalabilmesi için yeterince insulin salgısının olması ve salınan insulinin dokularda beklenen etkisini oluşturabilmesi gerekir. Tip 2 diyabetik kişilerin yaklaşık % 80-90'ında insulin direnci bulunmaktadır. Bu durum insulinin dokularda glikozun kullanımını sağlayıcı etkisinin azalmasına yol açar. Bir süre bu bozukluk insulin salgısı artırılarak kompanse edilir. Genetik olarak Tip 2 diyabet gelişimine yatkın bir bireyde kilo artışı ve inaktivite durumu mevcut süreçleri olumsuz etkileyerek insulin direncinin artmasına ve insulin salgısında göreceli olarak ortaya çıkan azalma Tip 2 diyabetin ortaya çıkışına yol açar.

Konuyla ilgili benzer ifadeler, Hatun'da da (2010) yer almaktadır: Diyabete bağlı klinik bulgular vücuttaki karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozulmasına bağlıdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci nedeniyle hücrelere giremeyen glikoz belli bir serum düzeyini (180mg/dl) aştığında idrarla atılmaya başlar. Böbreklerden atılan glikoz beraberinde sıvı atılımını da artırır ve sonuçta çok sık idrar yapma (poliüri) olur. Vücudun, poliüri ile olan sıvı kaybını karşılamak için çok su içme gereksinimi duyulur ve bu da polidipsi olarak isimlendirilir. Organizma, enerji kaynağı olarak glikozu kullanamayınca bir taraftan iştah artışı gözlenir, diğer taraftan yedek enerji depoları olan yağlar ve proteinler yıkılmaya başlar ve bunun sonucunda iştah artmasına rağmen kilo kaybı görülür. Bu klasik bulguların dışında diyabet hastalarında çabuk yorulma, görme bulanıklığı, sık deri enfeksiyonu, kadınlarda vajinal mantar enfeksiyonu gibi bulgulara da rastlanır.

3.1.4. Tip 2 Diyabetin Prevalansı ve Mali Yüğü

Diyabetin önümüzdeki on yıllarda küresel anlamda obezite ile birlikte en büyük iki sağlık problemini oluşturacağı düşünülmektedir. Bu iki hastalık durumu birbiriyle yakın ilişkilidir, zira kilo kontrolünün Tip 2 diyabet hastalık yönetiminde en önemli unsur olduğu kabul edilir. Her ne kadar önerilen yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik stratejiler Tip 2 diyabetli obez hastalarda bir nebze kilo azaltımı sağlamış olsa da bu hastalarda ömür boyu süren ve sürekli artış gösteren bir maliyet olduğu da göze çarpar. Avustralya’da yıllık Tip 2 diyabetin maliyeti 2006 için, 5.018 Avustralya doları tahmin edilirken bu rakam 2007 yılı için ABD’de 6.600 Amerikan dolarını bulmaktadır (Keating, 2009).

Öte yandan Black ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı Tip 2 diyabet ile ilgili çalışmada Birleşik Krallık’da 2 milyon kişinin diyabetli olduğu ve henüz 1 milyon kişinin de teşhis edilmediği düşünülmektedir. Bu rakamında yaklaşık %80i Tip 2 diyabetli hastalardan oluşmaktadır ve her yıl ortalama 90.000 kişiye diyabet teşhisi konulmaktadır (2007).

Mittendorf ve diğerlerinin Almanya’da exenatid ve insülin glargin için yaptıkları maliyet etkililik çalışmasındaki rakamlara bakılacak olursa, diyabetin ve diyabetle ilgili hastalıkların yükünün devlet için büyük olduğu ifade edildikten sonra, yıllık sağlık harcamaları bütçesinin % 6,5 unun diyabetli hastaların tedavisine harcadığını görülmektedir (2009). Avrupa’nın en güçlü ekonomisi addedilen Almanya’daki bu rakamın toplamı ülke ekonomisi için milyonlarca euroluk çok büyük bir mali yük anlamına gelmektedir. Valentine ve diğerlerinin çalışmasındaki verilere göre bu miktar yıllık 60 milyon euro’yu bulmaktadır (2008).

Levin’e (2008) göre ise, bu rakamların önümüzdeki on yıllarda oluşturduğu gidişat pek parlak değildir ve gelişmekte olan ülkeler açısından durum çok kötü olacaktır. Son tahminlere göre, 2000 yılında % 2,8 (yani 171 milyon) olan prevalansın 2030 da neredeyse iki katına çıkacağı ve (% 4,4) yaklaşık 366 milyon kişi olacağı öngörülmektedir. ABD’de diyabetin tedavisinin yıllık maliyeti hastaneler açısından 42 milyar dolar iken, 10 milyar dolar

ayakta tedavi, ilaç ve diğer sarf malzemeler ile uzun vadeli bakımın 10 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Yaşlılar özellikle daha büyük bir risk altındadırlar. 2030 yılında, diyabetli 130 milyon insanın 64 yaş üstü olacağı düşünülmektedir.

Aynı yüksek maliyetler Hindistan için de geçerlidir. Burada Tip 2 diyabetin maliyet etkililiğini incelemeye alan Ramachandran ve arkadaşları (2007) Hint Diyabet Önleme Programının (IDPP), dünyada en fazla diyabet epidemik nüfusuna sahip olan Hindistan'da gelişme kaydedildiğini ve rakamlarda düşmeler görülmeye başladığını belirtmiştir. Metformin ile yapılan tedaviler ile nispi riskin azaldığını ve kötüleşmiş glikoz tolerans ilerlemesinin geciktirildiğini rapor etmiştir.

Türkiye Sağlık Platformu adlı web portalında ülkemiz açısından rakamlara değinilmekte ve ileride karşılaşılabilecek maliyet tablosu gözler önüne serilmektedir. Diyabetin – özelde de Tip 2 diyabetin – maliyet yükünün çok büyük rakamlara ulaşması beklenmektedir. Sitede yapılan açıklamalara göre dünyada 265, Türkiye’de ise 6,5 milyon diyabet hastası bulunuyor.²⁰ TURDEP Türkiye’deki diyabet prevalansını %7,2 olarak bildirmiştir (2002). Ülkeler yeterli önlem almazsa, 2050’de diyabetli hasta sayısı 350 milyona ulaşabilecektir. Bu haliyle diyabet, yalnızca önemli bir sağlık sorunu olarak kalmaz aynı zamanda da, ülkelerin ekonomilerinde de büyük bir yük haline gelmektedir. Öte yandan bu durum, dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi, Türkiye’nin sağlık harcamalarında gün geçtikçe artan bir yük oluşturmaktadır.

Dünyada, her yıl 166 milyar euro’nun diyabet tedavisi için harcandığı tahmin ediliyor. Söz konusu harcamalar, diyabet hastalığı ve komplikasyonlarının tanısı, tedavisi ve bakımı için yapılıyor. Bu rakamın, 2025’de en az 216 milyar euro’ya ulaşacağı tahmin ediliyor. Dünyada, ülkelerin ulusal sağlık bütçesinin yüzde 2,5- 15’lik bölümü, diyabet için harcanıyor.

²⁰ Türkiye Sağlık Platformu. Nisan 2010.
<<http://www.saglikplatformu.com/haberler/Ayrinti.asp?HaberNo=5401>>

Türkiye'nin durumu farklı görünmemektedir: Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2009 Diyabet Atlası'nda yer alan tahminlere göre, Türkiye, 2010'da sağlık harcamalarının yüzde 11'ini diyabete ayıracak. Aynı rapora göre, diyabetli hastaların diyabetten kaynaklanan sağlık masrafları, bu yıl kişi başına ortalama 400 euro olacak.²¹

Bunun karşısında, Türkiye'de diyabetin ekonomik yükünü azaltmaya yönelik önlemlerin ağırlıklı olarak maliyetleri azaltmaya yardımcı müdahaleler olduğu görülüyor. Ancak uzmanlara göre, bu yaklaşım, uzun vadedeki harcamalar için çözüm değil. Kısa vadede maliyetler düşürülmeye çalışılırken, uzun vadede daha büyükleri oluşuyor. Bu nedenle, diyabetten korunma, diyabetli hastanın bakımı, komplikasyonlardan korunma ve diyabet eğitimi konularında maliyet azaltılması yerine, maliyet-fayda ve maliyet-etkililik araştırmalarına ve yeni bir yaklaşıma ihtiyaç duyuluyor.

Öte yandan, Türkiye'de tip 2 diyabetli olgularda insülin kullanma sıklığının düşük olduğu gözleniyor. Geç komplikasyonların ortaya çıkışının önlenmesi veya geciktirilmesi tedavi hedefi olarak normoglisemiye yakın kan glikoz değerlerini gerektiriyor. Bu da giderek artan sayıda tip 2 diyabetli hastada insülin tedavisine olan gereksinimini gösteriyor (Akram, 2007). Kontrol altına alınmamış kan glikoz değeri uzun vadede kronik komplikasyonların riskini, dolayısıyla hastalık yükünü ve maliyetini artırıyor. Yapılan bilimsel çalışmalara göre, diyabetli hastalara verilen eğitimler tedavi başarısını artırıyor ve maliyetleri önemli ölçüde düşürüyor.

3.2. Tip 2 Diyabet ve Maliyet Etkililik

Dünyada prevalansı hızla artan ve dolayısıyla da sağlık hizmetlerini ödeyen bireylere ve hükümetlere ciddi bir mali yükü beraberinde getiren Tip 2 diyabetin, maliyet-etkililiğini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Mevcut verilere göre içinde bulunduğumuz 2010 lu yıllarda milyonlarca kişiyi etkileyen Tip 2 diyabetin (Mittendorf, 2009; Keating, 2009; Black, 2007; Levin, 2008; Ramachandran, 2007; Valentine ve Goodhall,

²¹ IDF DIABETES ATLAS Page. Mayıs 2010. <<http://www.diabetesatlas.org/map>>

2008), yakın gelecekte çok daha fazla insanı etkileyeceği ve beraberinde pek çok komplikasyonu getirerek daha da büyük bir hastalık yükü oluşturacağı kaçınılmaz görünmektedir. Bu konuyla ilişkili olarak olası demografik hastalık yükleriyle ilişkili geleceğe yönelik projeksiyonlar ve simülasyonlar yapan dünya diyabet atlasında yer alan ülke haritalarına dokunmak bile durumun ciddiyetini gözler önüne sermektedir.²²

3.2.1. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Maliyet Etkililik

Yeni sağlık teknolojilerinin yüksek maliyetleri ülkelere ciddi ekonomik yükler getirmiş olup, kısıtlı kaynakların verimli şekilde tahsisi için maliyet etkililik çalışmaları yapmaya yönlendirmiştir. NICE maliyet etkili tedavilere daha hızlı erişim sağlama amacını taşıyan ilk ulusal girişim olmuştur (Kanavos, 2007). NICE Tip 2 diyabet tedavisi ile ilgili birçok klinik rehber yayınlamıştır.

NICE clinical guideline 66 Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes adlı rehber 2002 yılında yayınlanmıştır. 2009 da yayınlanan *NICE short clinical guideline 87 Type 2 diabetes: newer agents* adlı rehber bir önceki rehberin kısmen güncellenmiş şekli olup insülin tipleri, glitazonlar ve exenatide dair maliyet etkililik verileri sunmaktadır. Birleşik Krallık açısından bütçeye getirdiği ya da getirebileceği ekonomik yük gösterilmeye çalışılmıştır (2009).

Bu çalışma için yapılan sistematik incelemede elde edilen tam metinlerin tamamı, değişik ülkelerde yapılmış tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili maliyet etkililik çalışmalarıdır. Ülkemizde ise, henüz bu konuda çok fazla bilimsel inceleme yayınlanmamıştır. Ülkelerin sağlık bütçelerinde oldukça büyük yer tutan bu hastalığın ileriye dönük olası maliyetlerini şimdiden görmeye çalışmak ve maliyet etkili tedavi yöntemlerini, teknolojilerini uygulamaya koymak, gelecekte katlanılacak olan sağlık yükünü ve mali ağırlığı hafifletmek adına faydalı olacaktır.

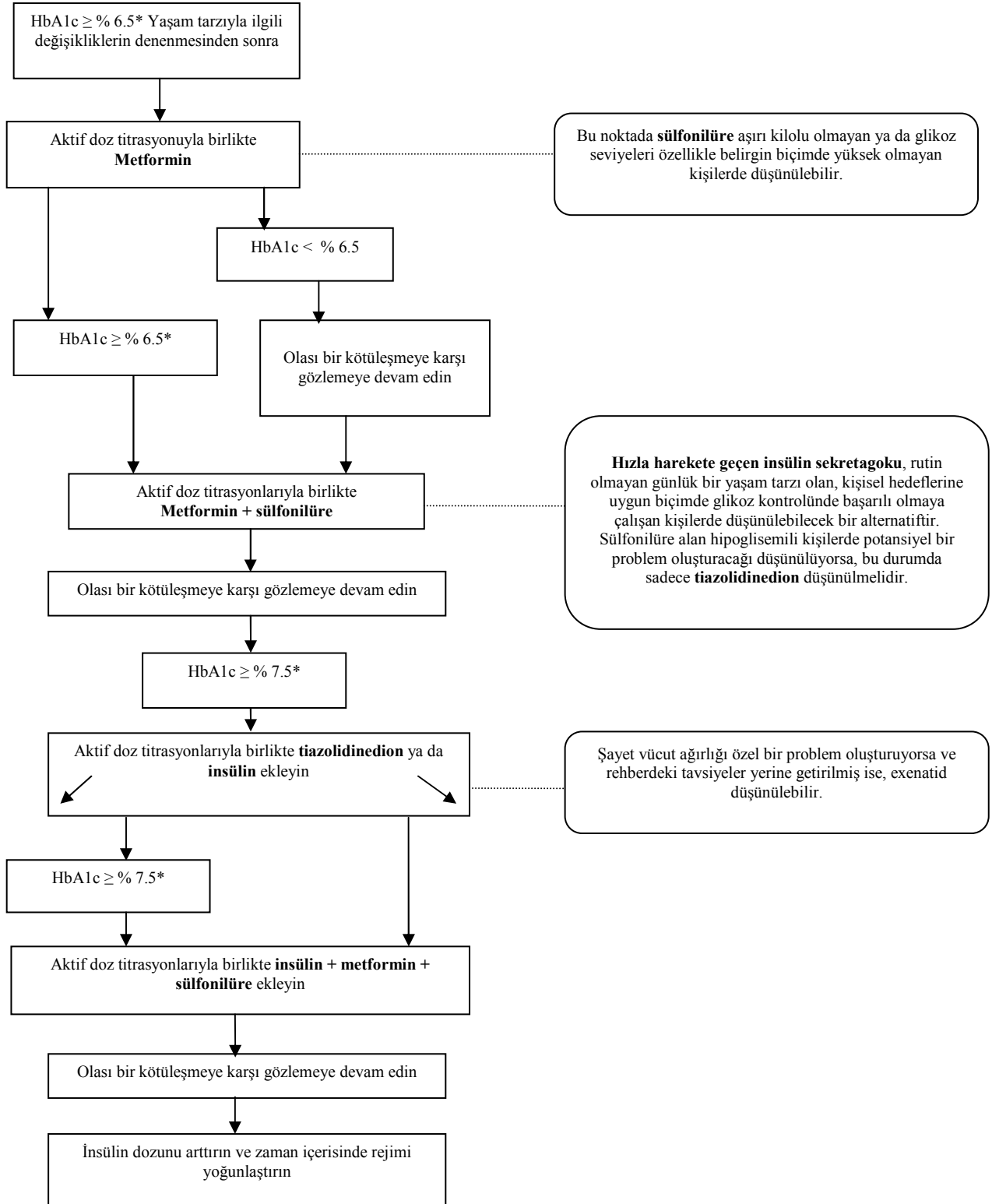
²² IDF DIABETES ATLAS Page. Mayıs 2010. <<http://www.diabetesatlas.org/map>>

Diyabet tedavisi için pek çok yeni ilaç, dünyanın gelişmiş ülkelerinde farmasötik şirketlerce geliştirilmekte ve insanlığın kullanımına sunulmaktadır. Kısaca antidiyabetik ilaçların sınıflandırılmasına bakacak olursak (bkz. EK 1)

- Biguanidler: Metformin
- Tiazolidinedionlar: Pioglitazon Rosiglitazon
- Sulfonilüreler: Tolbutamid, klorpropamid, tolazamid, glibenklamid, glibornurid, glizipid, glıklazid, glimepirid
- Meglitinidler: Nateglinid, repaglinid
- GLP-1 analogları: Exenatid, liraglutid
- DPP-4 inhibitörleri: Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin
- Alfa- glukozidaz inhibitörleri: Akarboz, miglitol, vogliboz
- İnsan İnsülini ve insülin analogları: İnsülin lispro, insülin aspart, insülin glulisine (hızlı etkili); regüler insülin (kısa etkili); insülin glargin, insülin detemir, NPH insülin (uzun etkili)

ADA ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD) tip 2 diyabet monoterapisinde ortak karara varmıştır. Diyet ve fiziksel aktivitenin artırıldığı yaşam şeklinde değişiklik ve metformin diyabet tedavisinde ilk aşamayı oluşturmaktadır. Çoğu hasta monoterapiyle hedef glisemik kontrolü sağlayamaz. İkinci aşama başka bir ilacın (Tiazolidinedionlar, insülin, Sulfonilüreler) ilavesidir (Levin,2008). Aşağıdaki şekilde NICE ın yayınladığı rehberde bulunan tip 2 diyabetin Farmakoterapi algoritması görülmektedir.

Şekil 14. Tip 2 Diyabetin Farmakoterapi Algoritması



* Başka bir ifadeyle, bireysel olarak üzerinde hem fikir olduğu üzere.

Kaynak: NICE Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update). 2008. Royal College of Physicians: London.

BÖLÜM IV. BULGULAR VE MAKALELERİN SİSTEMATİK İNCELEMESİ

4.1.Araştırmanın Metodolojisi

Tip 2 diyabetin, maliyet etkililiğini sistematik olarak incelemeyi hedefleyen bu çalışmada PubMed veritabanında yer alan akademik çalışmalar, başlık cümlesinde yer alan belirli anahtar kelimeler kullanılarak ve hem yıl hem de dil sınırlaması getirilerek daraltılmış ve taratılmıştır.

Bu çalışmaya konu olan sözcükler: '*cost effectiveness*' ve '*type 2 diabetes*' arama motorunda 've' (and) kullanılarak girilmiştir. 2008 yılı ve sonrası yayınlanmış makaleleri taramak için detaylı arama kısmından son üç yıl içinde işaretlenerek özetler ve tam metinler taratılmıştır.

Çalışmada dil seçeneği de dikkate alınarak, İngilizce ve Türkçe seçenekleri işaretlenmiştir. Ancak, aşağıda sınırlılıklar başlığı altında da görüleceği üzere, Tip 2 diyabetin maliyet etkililiğini inceleyen Türkçe makaleler ile karşılaşılmamıştır.

4.2. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmada seçilen makaleler aşağıdaki hususlar açısından bir takım sınırlılıklar içermektedir. Sınırlılık ifadesi içerisinde bu hususların yer alması hem çalışmanın kapsama alanının darlığına hem de kullanılan makalelerde pek çok tam metne ulaşamamasının getirdiği kanıt yetersizliklerini de beraberinde getirmektedir. Örnekleme gerekirse, çalışma (1) yıl kapsamı getirilmesi açısından sınırlı sayılır. Arama kriterlerinde sadece son üç yıl denilebilecek bir daraltma söz konusudur. Burada amaç her ne kadar yeni ve son teknolojilere, yeni araştırmalara ve ilaç karşılaştırmalarına yönelik olsa, eski çalışmalar göz ardı edilerek eski ve yeni araştırmalar arasındaki bağ nispeten kopartılmıştır.

İkinci sınırlılık ise, (2) Tip 2 diyabetin maliyet etkililiği ifadesinin çok geniş bir yelpazeyi içine almasıdır. Bu kavramın içerisine pek çok yeni ajan, tedavi biçimi, yeni teknoloji ve yöntem girmektedir. Kimi ilaçlar kimi teknolojiler ile hiç karşılaştırmamış ve analiz yapılamamıştır. Belki bu analizler daha önceki yıllarda yayınlanmış olan çalışmalarda yer almış olabilir ancak bu çalışmada bu bir sınırlılık olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle, birkaç yeni teknolojinin üzerinde odaklanarak, çalışmamızın kapsam alanı açısından, daha etkili sonuçların tespit edilmesinde fayda elde edildi.

Üçüncü sınırlılık ise (3) yayın dili konusudur. Araştırma sadece İngilizce metinleri kapsamaktadır. Konumuzla ilgili olarak, literatür taraması yaparken, Almanca, Portekizce ve İspanyolca gibi dillerde yapılmış çalışmalara rastlanmış ancak bunlarda göz ardı edilmiştir. Ayrıca anadilimizde bu alanda yayınlanmış uluslararası çalışmaya rastlanmadığı için Türkçe opsiyonu da göz ardı edilmek zorunda kalmıştır.

Dördüncü sınırlılık (4), tam metinlere erişim sıkıntısıdır. Yeni çalışmaların tam metin olarak yayınlanmasında bir takım sınırlamalar getirilmesi nedeniyle bazı metinlere erişim sağlanamamıştır.

4.3. Bulgular

Tip 2 diyabetin, maliyet etkililiğini sistematik olarak incelemeyi hedefleyen bu çalışmada PubMed veritabanında yer alan akademik çalışmalar, ‘cost effectiveness’ ve ‘Type 2 diabetes’ kavramları kullanılarak ilk kısım filtreleme işlemini gerçekleştirildi.

Sadece ‘cost effectiveness’ kavramı arama motoruna girilip veritabanı taratıldığında, elde edilen rakam 24 690 dır. Bunlar ‘abstract’ kategorisinde yer alan çalışmalardır ve her hangi bir yıl sınırlaması da getirilmemiştir. Bu tarama ve filtrelendirme işlemine ‘Type 2 diabetes’ kavramı eklenerek yeniden arama işlemi yapıldığında ulaşılan rakam 259’dur. Görüldüğü üzere Tip 2 diyabetin maliyet etkililiği ile ilgili herhangi bir zaman filtrelemesi uygulanmadan yapılan tarama işlemi ile elde edilen sonuç maliyet etkililik çalışmalarının

yüzde birini oluşturmaktadır. Bu dikkate değer bir orandır. Üstelik tip 2 diyabet ile ilgili maliyet etkililik çalışmalarının nerdeyse yarısının son üç yıl içerisinde yayınlanmış olması dikkat çekicidir. Son üç yıl içerisinde yayınlanmış randomize kontrollü çalışma sayısı da 20 dir.

Bu çalışmayı yıl açısından filtrelerken son üç yıl sınırlamasının getirilmesinin nedeni, Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni teknolojilerin ve ajanların (ilaç gruplarının) hastaların hizmetine sunulması sonucu kanıta dayalı tıp uygulamalarında bir takım güncellemelerin yapılmasının kaçınılmaz hale gelmesidir. Bu yüzden, bu çalışma 2008 ile 2010 yılları (günümüz) arasında yapılmış olan Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların maliyet etkililiği ile ilgili literatürü gözden geçirerek güncellenmiş bir özet sunmayı amaçlamaktadır.

Aşağıdaki tablo (Tablo 6), çalışmanın anahtar kelimeleri olan maliyet etkililik ve tip 2 diyabetin PubMed te taranmasıyla ulaşılan makale sayılarını göstermektedir.

Tablo 6. PubMed Veritabanının Arama Kriterleriyle Taranması Sonuçları

	Makale Sayısı	Son 3 Yıl İçinde Yayınlanan Makale Sayısı	Son 3 Yıl İçinde ve İngilizce Yayınlanan Makale Sayısı
“cost effectiveness”	24 690	5474	5157
“cost effectiveness” “type 2 diabetes”	259	118	113

Kaynak: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed>

2008 yılı ve sonrası yayınlanmış Tip 2 diyabetin maliyet etkililik makaleleri incelediğinde, İngilizce yayınlanmış 113 makaleden sadece 20 tanesinin tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan antidiyabetiklere dair maliyet etkililik makaleleri olduğu görülmüştür. 20 makaleden tam metnine (free full text) ulaşılan makaleler tablo 7 de özetlenmiştir.

Maliyet etkililiğe konu olan ilaçlar şunlardır:

- Metformin
- Sulphonylurea
- Exenatide
- Insulin lispro
- Insulin aspart
- Regular human insulin
- NPH insulin
- Insulin glargine
- Insulin detemir
- Pioglitazone
- Rosiglitazone
- Biphasic Insulin Aspart
- Biphasic Human Insulin
- Sitagliptin

Tablo 7. PubMed Tam Metinli Antidiyabetik İlaçlara Dair Maliyet Etkililik Makaleleri

Referans/Kaynak	Maliyet Etkililiğe Konu Olan İlaçlar	Ülke/Zaman Ufku/İndirgeme Oranı	Sonuç
Mittendorf vd., 2009	Exenatide X Insulin glargine	Almanya/ 10 yıl/ %5	İMEO € 13 746/ QALY gained
Scherbaum vd., 2009	Pioglitazone X Placebo	Almanya/ 35 yıl/ %5	İMEO € 13 294/ QALY
Brändle vd., 2009	Pioglitazone X Placebo	İsviçre/ 35 yıl/ %2,5	İMEO CHF 60 596/ QALY
Cameron vd., 2009	Insulin aspart X regüler insan insülini	Kanada/ 35 yıl/ %5	İMEO Can\$ 22 488/ QALY
	Insulin lispro X regüler insan insülini		İMEO Can\$ 130 865/ QALY
	Insulin glargine X insulin neutral protamine Hagedorn		İMEO Can\$ 642 994/ QALY
	Insulin detemir X insulin neutral protamine Hagedorn		Dominated (Baskın)
Palmer vd., 2008	Bifazik insan insülininden bifazik insülin asparta geçiş	Çin/ 30 yıl/ %3	İMEO CNY 1926/ QALY
Woehl vd., 2008	Exenatide X Insulin glargine	Birleşik Krallık/ 40 yıl/ %3,5	İMEO -£29 657/ QALY

Tablodaki X işareti ‘-e karşı’ anlamına gelmektedir.

Kaynak: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed>

Tablo 7. (Devam) PubMed Tam Metinli Antidiyabetik İlaçlara Dair Maliyet Etkililik Makaleleri

Valentine vd., 2008	Pioglitazone X Placebo	ABD/ 35 yıl/ %3	İMEO \$ 44 105/ QALY
Valentine vd., 2008	Sadece OAD lerden detemir ± OADlere geçiş	Almanya/35 yıl/ %5	Direkt Tıbbi Maliyet -1535 € İMEO Dominant
	NPH ± OAD lerden detemir ± OADlere geçiş		Direkt Tıbbi Maliyet -65 € İMEO Dominant
	Glargine ± OADlerden detemir ± OADlere geçiş		Direkt Tıbbi Maliyet -1032 € İMEO Dominant
Schwarz vd., 2008	Sitagliptin+Metformin X Rosiglitazone+Metformin	İspanya Birleşik Krallık Portekiz Finlandiya İsveç Avusturya	İMEO € 149/ QALY İMEO € 2 250/ QALY İMEO Dominant İMEO € 4 766/ QALY İMEO Dominant İMEO Dominant
Minshall vd., 2008	Exenatid+Metformin ve/veya Sülfonilüre X Metformiin ve/veya Sülfonilüre	ABD/ 30 yıl/ %3	İMEO \$ 64 538/ QALY İMEO \$ 39 219/ QALY İMEO \$ 36 133/ QALY

Tablodaki X işareti ‘-e karşı’ anlamına gelmektedir.

Kaynak: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed>

Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsünün 2009 yılında tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yeni ilaçlara (DPP-4 inhibitörleri, tiazolidinedionlar, GLP-1 mimetik, uzun etkili insülin analogları) ilişkin bir rehber yayınlamıştır. Bu klinik rehberin ekinde bu ilaçlara ilişkin maliyet etkililik analizlerinin sonuçları da bulunmaktadır. Çalışma için yapılan literatür taraması 2001-2007 yıllarını kapsamaktadır. Liraglutide, sitagliptin ve vildagliptin rehber kapsamında olmayıp, maliyet etkililik analizlerine dahil edilmemiştir.

2008 yılı ve sonrası için literatürü taradığımızda “cost effectiveness” “sitagliptin” terimleri için 3 makale (Tablo 8) bulunurken, Vildagliptinle ilgili hiç makale bulunmamaktadır.

Sitagliptin ve liraglutide ilaçlarını konu edinen sadece bir makale olup, makalede ilaçlara ilişkin maliyet etkililik değerleri verilmemiştir. Bu ilaçlarda yan etkilerin daha az

görülüyor olmasının maliyetleri azaltacağını ve bunun da gelecekte yapılacak çalışmalarla gösterilebileceğinden bahsedilmiştir (Zorowitz, 2009).

Tablo 8. Sitagliptine Dair Maliyet Etkililik Makaleleri

Referans/Kaynak	Maliyet Etkililiğe Konu Olan İlaçlar	Sonuç
Sinha vd., 2010	Exenatide Sitagliptin Glyburide	Exenatid daha maliyetlidir ve sitagliptinden (0.12) daha az QALYs (0.09) sağlamaktadır. Sitagliptin-İMEO 169 572 \$/QALY
Zarowitz vd., 2009	Liraglutide Exenatide Saxagliptin Sitagliptin	Hipoglisemi riski ↓ Kilo ↓, N
Schwarz vd., 2008	Sitagliptin+Metformin X Rosiglitazon+Metformin	İspanya-İMEO € 149/ QALY Birleşik Krallık-İMEO € 2250/ QALY Portekiz -İMEO Dominant Finlandiya-İMEO € 4766/ QALY İsveç-İMEO Dominant Avusturya-İMEO Dominant

Kaynak: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed>

Tip 2 diyabette kullanılan antidiabetiklere dair maliyet etkililik çalışma sonuçları Tablo 9 da özetlenmiştir. Sonuçlara baktığımızda bifazik insülin aspart ve exenatidin maliyet etkili tedaviler olabileceği görülmektedir. Thiazolidinedionların maliyet etkililiğini araştıran çalışmalarda Pioglitazon, rosiglitazon kadar maliyet etkili bulunmamıştır. İnsülin glargini NPH insülin ile karşılaştıran çalışmalardan biri insülin glargini maliyet-etkili bulurken, diğeri maliyet-etkili bulmamıştır.

Tablo 9. Antidiyabetiklerin Maliyet Etkililiğine Dair Çalışmaların Sonuçları

	Karşılaştırılan İlaç	Ülke	İMEÖ	Sonuç
Bifazik insülin aspart	İnsülin glargin (Valentine, 2010-Özet)	ABD	46 533 \$/QALY	Maliyet-etkili olması muhtemel
		Birleşik Krallık	6 951 £/QALY	
	İnsan premiks insülini (Palmer, 2010-Özet)	ABD	29 870 \$/QALY	Maliyet-etkili bir tedavi alternatifi oluşturabilir
	Bifazik insan insülini (Palmer, 2008)	Çin	1 926 Yuan/QALY	Maliyet-etkili bir tedavi olması muhtemel
Exenatid Sitagliptin	Glibürid (Sinha, 2010-Özet)	ABD	Dominant (exenatide) 169 572 \$/QALY (sitagliptin)	Sağlık hizmetleri sistemine önemli bir maliyet getirmesi muhtemel
Exenatid	İnsülin glargin (Mittendorf, 2009)	Almanya	13 746 €/QALY	Verilen paranın karşılığını sunması muhtemel bir tedavi
	İnsülin glargin (Brändle, 2009-Özet)	İsviçre	19 450 İsviçre Frangı/QALY	Maliyet-etkili bir tedavi olması muhtemel
	Metformin +/- Sulfonilüre (Minshall, 2008)	ABD	35 571 \$/QALY	Maliyet-etkili
Sitagliptin	Rosiglitazon (Schwarz, 2008)	İspanya Birleşik Krallık Portekiz Finlandiya İsveç Avusturya	149 €/QALY 2250 €/ QALY Dominant 4766 €/ QALY Dominant Dominant	Gelecekte ya maliyet tasarruflu ya da maliyet etkili olacaktır
İnsülin detemir	NPH insülin (Tunis, 2009-Özet)	Kanada	18 677 Kanada Doları/QALY	-
	NPH insülin (Cameron, 2009)	Kanada	-	Baskın (dominant) bir tedavi
	Sadece OADler, NPH insülin +/- OADler, İnsülin glargin +/- OADler (Valentine, 2008)	Almanya	-	Her üç senaryoda da maliyet-tasarruflu

Kaynak: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed>

Tablo 9. (Devam) Antidiyabetiklerin Maliyet Etkililiğine Dair Çalışmaların Sonuçları

Pioglitazon	Rosiglitazon (St Charles, 2009- Özet)	ABD	-	Baskın (dominant) bir tedavi
	Rosiglitazon (Tunis, 2008)	ABD	20 171 \$/QALY	Bir tedavi alternatifi olarak uzun vadede değerli olabileceği görülmüştür
	Plasebo (Scherbaum, 2009)	Almanya	13 294 €/QALY	Verilen paranın karşılığını sunması muhtemel bir tedavi
	Plasebo (Brändle, 2009)	İsviçre	60 596 İsviçre Frangı/QALY	Maliyet-etkili bir tedavi olması muhtemel
	Plasebo (Valentine, 2009)	ABD	44 105 \$/QALY	Maliyet-etkili bir tedavi olması muhtemel
İnsülin aspart	Regüler insan insülini (Cameron, 2009)	Kanada	22 488 Kanada Doları/QALY	İnsülin aspart regüler insan insülinine göre daha daha etkili ve daha az maliyetlidir.
	Çözülebilir (soluble) insan insülini (Palmer, 2008- Özet)	İsveç İspanya İtalya Polonya	Dominant Dominant 18 597 €/QALY Maliyet-etkili değil	-
İnsülin lispro	Regüler insan insülini (Cameron, 2009)	Kanada	130 865 Kanada doları/QALY	-
İnsülin glargin	NPH insülin (Cameron, 2009)	Kanada	642 994 Kanada Doları/QALY	-
	NPH insülin (Levin, 2008)	-	-	Maliyet-etkili

Kaynak: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed>

4.4. 2008 – 2010 Yılları Arasında Yayınlanmış Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçların Maliyet Etkililiğine İlişkin Makaleler

Sistemik olarak incelemesi yapılan ve erişim sağlanan tam metinli çalışmaların değerlendirilmeye tabi tutulduğu tablolar yayın yılları yeniden eskiye kriteri dikkate alınarak sıralanmıştır.

Kaynak:	Cameron, C G. ve Bennett, H A. 2009. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. <i>CMAJ</i> . 2009;180(4):400-7.
Çalışmanın Amacı:	İnsülin analogları geleneksel insülinlere göre, daha az hipoglisemi atağı ile ilişkilendirilirler. Ancak pahalı alternatiflerdir. Yetişkinlerde görülen Tip 1 ve Tip 2 diyabeti tedavi etmekte kullanılan insülin analogları ile geleneksel insülinlerin maliyet etkililiği karşılaştırılacaktır.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Kanada
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	CORE Diyabet Modeli kullanarak, geleneksel insülinlere karşı insülin analoglarının maliyet etkililiği değerlendirilmesi yapılmıştır. Hızlı etkili analoglar (insülin aspart ve insülin lispro) ile regüler insan insülini ve uzun-sürede etkili analoglar (insülin glargin ve insülin detemir) ile doğal protamin Hegadorn insülini karşılaştırılmıştır. Randomize Kontrollü Çalışmalardan Meta analiz karşılaştırmaları için klinik bilgi toplanmıştır. Yayınlardan maliyet ve fayda hesaplamaları yapılmıştır. Sonuçların kesinliğini test etmek için duyarlılık analizi yapılmıştır. .
Çalışma Tipi:	Randomize Kontrollü Çalışmalardan Meta analiz / Duyarlılık Analizi
Sonuçlar:	(Tip 1 ile ilgili sonuçlar dikkate alınmamıştır.) Tip 2 diyabet için, insülin aspartın regüler insan insülini ile karşılaştırıldığında QALY başına ICER 22.488 Kanada \$ dır. İnsülin lispro için, ICER, 130.865 Kanada \$ dır. Doğal protamin Hegadorn insülini ile karşılaştırıldığında, insülin detemir daha az etkili ve daha çok maliyetlidir.
Finans Kaynağı:	Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service

Kaynak:	Brändle, M., Goodall G., K., M., Erny-Albrecht,E., Erdmann ve W., J.,Valentine. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in patients with type 2 diabetes and a history of macrovascular disease in a Swiss setting. <i>Swiss Med Wkly</i> 2009;139(11–12):173–184.
Çalışmanın Amacı:	Var olan tedavi rejimlerine ek olarak, İsviçre’de makrovasküler problemleri olan Tip 2 diyabetli hastalarda plaseboya karşı, pioglitazonun maliyet etkililiğini değerlendirmek.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	İsviçre
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	İsviçre’de Tip 2 diyabet hastalarında, indirgeme oranı % 2.5 olarak kabul edilip, 35 yıllık bir zaman ufku belirlenerek, 2005 yılı birim maliyetleri İsviçre Frangı üzerinden hesaplanarak, CORE isimli bir diyabet simülasyonu kullanılmış, pioglitazon’un PROactive isimli denemelerinden elde edilen makrovasküler çıktılara dayanılarak, uzun vadeli klinik sonuçlar tahmin edilmeye çalışılmıştır.
Çalışma Tipi:	Maliyet-etkililik analizi / Duyarlılık Analizi / Markov Simülasyonu / PROactive
Sonuçlar:	Results: Plaseboyla karşılaştırıldığında, pioglitazonun eklenmesi diyabetle ilişkili komplikasyonlarda belirgin bir azalma göstermiş, yaşam beklentisini (0258 yıl) ve QALY’yi (0.180 QALY) arttırmıştır. Pioglitazon tedavisi ömür boyu süren zaman ufkunda hasta başına 10.914 Frank doğrudan maliyet artışına yol açmıştır. Plaseboyla karşılaştırıldığında, pioglitazonun MMEOSu kazanılan yıl olarak 42.274 Frank olmuştur. MMEO zaman ufkundaki varyasyonlara ve pioglitazonun tedavi etkilerine karşı duyarlıdır. İsviçre bağlamında, QALY başına 88.000 Frank ödeme istekliliği ile pioglitazonun maliyet etkili olma şansı % 62,5 tir.
Finans Kaynağı:	Yayını yapanlardan biri (Prof. Erdmann) PROactive Yönetim Kurulu üyesidir.

Kaynak:	Scherbaum Werner A., Goodall Gordon, Erny-Albrecht Katrina M., Massi-Benedetti Massimo, Erdmann Erland ve Valentine William J. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes patients with a history of macrovascular disease: a German perspective. <i>Cost Effectiveness and Resource Allocation</i> 2009, 7:9: 1 – 12.
Çalışmanın Amacı:	Bu çalışmanın amacı, makrovasküler hastalık ve yüksek riskli kardiyovasküler hastalık durumu kanıtları olan Tip 2 diyabetli hastalarda varolan tedavi rejimlerine ek olarak, pioglitazonun kullanımının, Almanya bağlamında sağlık ekonomik sonuçlarının gelecekteki bağlantısını tespit etmektir.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Almanya
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Pioglitazonun PROactive çalışmasından elde edilen makrovasküler çıktılarla bağlantılı vaka oranları, 35 yıllık bir zaman ufku içinde olası çıktılarını simüle etmek için CORE Diyabet Modelinin modifiye edilmiş bir versiyonu ile birlikte kullanılmıştır. Direkt tıbbi maliyetler 2005 değerleri dikkate alınarak sağlık harcamalarını ödeyenler perspektifinden hesaplanmıştır. Almanya'ya özgün maliyetler hasta tedavisi, hastaneye kaldırılma ve yönetim açısından uygulamaya konulmuştur. Hem maliyetler hem de klinik faydalar yıllık % 5 oranı ile indirgenmiştir.
Çalışma Tipi:	Maliyet-etkililik analizi / Duyarlılık Analizi / PROactive / CORE Modelleme
Sonuçlar:	Bu modelleme analizi ile ilgili bulgular, makrovasküler hikayesi olan hastalarda, mevcut tedavinin üzerine pioglitazon eklenmesinin Almanya bağlamında ödenen para açısından iyi bir değer elde edildiği anlamına gelebilecek bir maliyet ile kümülatif olarak diyabetle bağlantılı komplikasyonları azalttığını göstermiştir.
Finans Kaynağı:	Takeda / PROactive (Ayrıca çalışmaları yapan hemen her araştırmacı bir biçimde ilgili ilaç şirketlerinin yönetim kurullarında yer almıştır)

Kaynak:	Valentine, W J., Tucker, D., Palmer, A J., Minshall, M E., Foos, V. ve Silberman C. 2009. Long-Term Cost-Effectiveness of Pioglitazone versus Placebo in Addition to Existing Diabetes Treatment: A US Analysis Based on PROactive. <i>Value in Health</i> . Vol. 12, No. 1: 1 – 9.
Çalışmanın Amacı:	Tip 2 diyabetli yüksek risk taşıyan hastalarda, standart tedaviye plaseboya karşı pioglitazon eklemenin uzun vadede maliyet etkililiğinin hesaplanması.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	ABD
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Geçerliliği kabul gören CORE Diyabet Modeli PROactive'den gelen sonuçlara dayalı olarak plaseboya karşı pioglitazon ile ilişkilendirilen uzun vadeli maliyet ve klinik çıktıları öngörmek için modifiye edilmiştir. Model, birbirleriyle bağlantılı Markov alt-modelleri, Monte Carlo simülasyonları ve kullanıcı arayüzü ile birlikte temel yapısını ve işlevselliğini korumuştur. Alt-modeller için yapılan düzenlemeler PROactive'in temel bitim noktalarına (endpoint) uygun düşecek şekilde yapılandırılmıştır. Analiz, ABD'de sağlık hizmetlerinin ödemesini yapan üçüncü şahısların perspektifine göre yıllık %3 indirim öngörülerek, ömür boyu süren bir zaman ufkuna dayandırılarak yapılmıştır.
Çalışma Tipi:	Çok merkezli, uluslar arası, çift kör, randomize, paralel grup çalışması (PROactive)
Sonuçlar:	Tip 2 diyabetli yüksek risk taşıyan hastalarda var olan standart tedaviye pioglitazon eklemenin, yaşam beklentisini, QALE'yi ve komplikasyon oranlarını plasebo ile karşılaştırıldığında iyileştireceği tahmin edilmekteydi. Pioglitazon eklenmesi belirli bir zaman aralığında kabul edilebilir addedilmiştir.
Finans Kaynağı:	Takeda Global Research and Development, Inc, Deerfield, IL, USA

Kaynak:	Mittendorf, T., Smith-Palmer J., Timlin L., Happich M. ve Goodall G. 2009. Evaluation of Exenatide vs. Insulin Glargine in Type 2 Diabetes: Cost-effectiveness Analysis in German Setting. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 11, 2009, 1068 – 1079.
Çalışmanın Amacı:	Oral anti-diyabetik ajanlarla glisemik kontrol sağlamakta etkisiz kalan Tip 2 diyabetli hastalarda exenatide karşı insülin glarginin maliyet etkililiğini belirlemek.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Almanya
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Direk Maliyet / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	On yıllık bir zaman ufku içerisinde, klinik ve maliyet çıktılarını tahmin etmek amacıyla tip 2 diyabet için geliştirilmiş geçerli bir bilgisayar model simülasyonu (<i>The IMS CORE Diabetes Model</i>) ile birlikte kombine halde kullanılan yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler kullanılmıştır. Maliyet verileri yayınlanmış literatür ve uzman görüşlerinden elde edilmiştir. Klinik ve maliyet çıktıları yıllık %5 indirgenmiştir.
Çalışma Tipi:	Açık Uçlu Randomize Kontrollü Çalışma
Sonuçlar:	İnsülin glargin ile karşılaştırıldığında, exenatidin benzer klinik sonuçları ve de yüksek maliyetleri ile ilişkilendirilecektir. Üçüncü kişilerden gelen perspektifin maliyet etkililik analizi exenatidin Almanya ortamı için iyi bir parasal değer ifade edebileceğini söylemek olasıdır.
Finans Kaynağı:	Ely Lilly, Germany. IMS Health

Kaynak:	Brixner, D I., ve McAdam-Marx, C., 2008. Cost-Effectiveness of Insulin Analogs. <i>Am J Manag Care</i> . 2008;14(11):766-775.
Çalışmanın Amacı:	Daha çok Amerika Birleşik Devletlerinde yayınlanan makalelerden alıntılar yaparak, insan insüline karşı analogların maliyet etkililiğini incelemek
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	ABD
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Analogların maliyet etkililiği literatür taraması ile analiz edilmiştir. Son 5 yıl içerisinde PubMed’te herhangi bir insülin adıyla yayınlanan makaleler <i>maliyet</i> ve <i>ekonomik</i> sözcükleriyle birlikte gerek başlıklardan gerekse de özetlerden taranmıştır. 2005 ve 2007 yılları arasındaki Amerikan Diyabet Derneğinin özetleri de taranmıştır. Ayrıca internet tabanlı <i>The CORE Diabetes Model</i> kullanılarak analizler yapılmıştır.
Çalışma Tipi:	Retrospektif Veritabanı Analizi
Sonuçlar:	Farmaekonomik modelleme çalışmaları insülin analoglarının QALYlerde kabul gören maliyet etkililik sınırlarının çok altında kazançlar sağladığını istikrarlı olarak göstermiştir. Aynı zamanda, sağlık hizmetleri veritabanlarının retrospektif analizleri, insan insülini ile karşılaştırılan analogların özellikle daha düşük yataklı tedavi bakım maliyetleri nedeniyle maliyet etkili olduğunu göstermiştir. İnsülin analoglarıyla tedavinin zaman içerisinde, diğer alternatiflere göre maliyet-etkili olduğu görülmüştür ve sağlık hizmetlerine aktarılan dolarların buraya yatırılması uygun bulunmuştur.
Finans Kaynağı:	Novo Nordisk / Watermeadow Medical

Kaynak:	Palmer James L., Gibbs Meaghan, Kotchie Robert W., Nielsen Steffen, White Jeremy ve Valentine William J. 2008. Cost-Effectiveness of Switching to Biphasic Insulin Aspart in Poorly-Controlled Type 2 Diabetes Patients in China. <i>Adv Ther.</i> 2008;25(8):752–774.
Çalışmanın Amacı:	Tip 2 diyabet Çin’de giderek artan bir problemdir, ancak Çin ortamında farmakolojik müdahalelerin maliyet etkililiği ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu çalışma, Çin’de Tip 2 diyabetli hastalarda ilaç değişiminin maliyet etkililiğini ölçmeyi amaçlamaktadır.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Çin
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Önceki veriler PRESENT’tan (Physicians’ Routine Evaluation of Safety and Efficacy of NovoMix 30 Therapy) alınmıştır, ve çok uluslu, tek kollu, gözlemsel bir çalışmada pek düzenli kontrol edilmeyen bifazik insan insülini alan Çinli Tip 2 diyabetli hastaların bifazik insülin aspart 30’a geçişi gözlemlenmiş ve HbA1c seviyelerinde bir düşüş görülmüştür. Yayınlanmış ve geçerliliği kabul gören <i>The CORE Diabetes Model</i> kullanılarak, Çin ortamında BHI’dan BIAsp30’a geçişin uzun vadeli maliyet etkililiği hesaplanmaya çalışılmıştır.
Çalışma Tipi:	Çok uluslu, tek kollu, gözlemsel çalışma
Sonuçlar:	BIAsp30’nın, klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştireceği tahmin edilmekteydi, ancak artmış ömür boyu süren tıbbi maliyetler ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çin’de BHI alan iyi kontrol edilmeyen Tip 2 diyabetli hastalarda QALY başına 100.000 Yen ödeme-istekliliği eşik seviyesi nedeniyle, BIAsp30 burada maliyet-etkili kabul edilmiştir.
Finans Kaynağı:	Novo Nordisk

Kaynak:	Woehl, A., Evans, M., Tetlow A P. ve McEwan P. 2008. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled Type 2 diabetes in the United Kingdom. <i>Cardiovascular Diabetology</i> 2008, 7: 24, 1-12.
Çalışmanın Amacı:	Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmetleri (NHS) ödemelerini yapanların perspektifi açısından, Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) verilerine dayalı – daha önce yayınlanmış Tip 2 diyabet hastalığı ilerleme modellerini ve randomize kontrollü çalışmaları kullanarak, exenatide karşı insülin glarginin maliyet etkililiğini değerlendirmek.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	İngiltere, İskoçya
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Bu çalışmada oral hipoglisemik ajanlara ilaveten, ya exenatid ya da insülin glargin ile tedaviye başladıktan sonra, sub-optimal kontrollü Tip 2 diyabeti olan 40 yaş üstü 1000 deneğin kohort çalışmasının sağlık çıktılarını ve maliyetlerini tahmin etmek için tasarlanmış bir soyut vaka simülasyon modeli kullanılmıştır. Exenatid alan hastalarda yüksek oranda tedaviyi bırakma oranı olduğu için duyarlılık analizi kohortta üç farklı senaryo için uygulanmıştır: (1) göz ardı edilmiştir (2) exenatid-yetersizliği hariç tutulmuştur (3) exenatid yetersizliğinde insülin glargine dönülmüştür. Exenatidin fiyat duyarlılığını nispi maliyet etkililik açısından değerlendirmek için analizler yapılmıştır. Temel düzeydeki kohort profilleri ve etkililik analizleri yayınlanmış randomize kontrollü bir çalışmadan alınmıştır.
Çalışma Tipi:	Randomize Kontrollü Çalışma / Duyarlılık Analizi
Sonuçlar:	Exenatid ve insülin glarginin nispi maliyet etkililiği, insülin glarginin tüm durumlarda baskın olduğu çeşitli koşullar altında test edilmiştir. En tutucu varsayımları kullanarak, exenatidin insülin glargine karşı maliyet etkililik oranı, cari Birleşik Krallık NHS fiyatları (insülin glargin baskın) ile -29.149 £ / QALY idi ve böylece, exenatid cari Birleşik Krallık NHS fiyatları ile insülin glargin ile karşılaştırıldığında maliyet etkili değildir. Mevcut klinik kanıtlar ile, exenatid insülin glargin ile karşılaştırıldığında Tip 2 diyabetli hastalar için maliyet etkili bir tedavi alternatifiymiş gibi durmamaktadır.
Finans Kaynağı:	Yazarlar çıkar amacı gütmediklerini beyan etmişlerdir.

Kaynak:	Levin, P. 2008. The cost-effectiveness of insulin glargine vs. neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes: a focus on health economics. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 10 (Suppl. 2), Blackwell Publishing. 2008, 66–75
Çalışmanın Amacı:	Mevcut incelemenin amacı özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika’da T2DM (Tip 2 Diyabet Mellitus) tedavisinde insülin glarginin maliyet etkililiğini tartışmaktır.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Almanya, İsviçre, ABD ve Kanada
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Maliyet etkililik analizi
Metodoloji:	Bu inceleme çalışması, 2000 – 2007 yılları arasında, <i>insulin glargine</i> , <i>NPH insulin</i> , <i>cost</i> , <i>cost-effectiveness</i> ve <i>Type 2 diabetes</i> terimlerini kullanarak, MEDLINE (PubMed) veritabanında yer alan eş-düzeyleli incelenmiş çalışmaların (peer viewed studies) araştırmasının bir özetidir. Literatür taraması sırasında tespit edilen, insülin glargin ile diğer tedavileri (mesela premixed insülin, insülin detemir, ya da exenatid gibi) karşılaştıran tam metinli çalışmalar, özetlerde rapor edilmeyen NPH insülini ile insülin glargin arasındaki karşılaştırmaları kapsayıp kapsamadığını tespit etmek için incelemeye alınmıştır. Bütün maliyetler uygun para birimlerine göre verilmiştir. Maliyetlerin yer aldığı yıllık endeksler, ulaşılan her durumda verilmiştir. 2007 yılındaki Farmaekonomi ve Çıktı Araştırması Uluslararası Derneğinde sunulan özetler de incelenmiş ve yukarıdaki kriterlere göre çalışmaya dâhil edilmiştir.
Çalışma Tipi:	İnceleme makalesi (review article)
Sonuçlar:	Burada tartışılan makaleler insülin glargine başlamanın maliyet-etkili olduğunu ve NPH insülin ile karşılaştırıldığında, hem Yaşam Yıllarında (LY) hem de QALY’de önemli iyileşmelere yol açtığını ve ayrıca insülin glargin ile ilişkilendirilen daha düşük hipoglisemi ile kısmen bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar (hasta takibi ve modelleme gibi) ve sağlık hizmetlerinin sunumunda gözlemlenen ulusal farklılıklar dikkate alındığında bile, tüm ülkelerdeki bütün çalışmalarda tutarlıdır. İnsülin glarginin kardiyovasküler risk üzerindeki etkisi ortaya çıktığında, maliyet-etkililiğin daha da artıp artmayacağı ileride görülecektir. Hastaların, gruplar içerisinde aldıkları eğitimin yanı sıra, kendi diyabetlerini kontrol etmeleri de HCP (Sağlık Hizmeti veren profesyonel eğitimli personel) zamanı ve kaynaklarındaki talepte önemli azalmalara yol açabilir ve bu da maliyetleri daha da düşürebilir.
Finans Kaynağı:	Sanofi-Aventis Küresel Yayın Grubu tarafından editoryal destek verilmiştir.

Kaynak:	Valentine, W J., Goodall, G., Aagren, M., Nielsen, S., Palmer Andrew J. ve Erny-Albrecht, K. 2008. Evaluating the Cost-Effectiveness of Therapy Conversion to Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes in Germany: a Modelling Study of Long-Term Clinical and Cost Outcomes. <i>Adv Ther.</i> 2008;25(6):567–584.
Çalışmanın Amacı:	Sadece oral antidiyabetik ajanlar (OADs) ile ya da nötral protomib hagedorn (NPH) insülin kombinasyonu ya da insülin glargin ile yeterli kontrol gerçekleştirilmede başarısız olan Almanya'daki Tip 2 diyabetli hastaların insülin detemire geçirilmesinin uzun vadeli maliyet etkililiğini değerlendirmek.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Almanya
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Diyabet bilgisayarlı bir simülasyon modeli, Alman PREDICTIVE çalışmasının alt-analizinden elde edilen bulgulara dayalı, gelecekte meydana gelebilecek klinik çıktılar ve doğrudan tıbbi maliyetlerin uzun vadede tahmin edilebilmesi için kullanıldı. Bu çalışma mevcut tedavileri başarısız olan hastaların insülin detemir rejimine geçmesinin etkisini analiz etmiştir.
Çalışma Tipi:	PREDICTIVE gözlemsel çalışmalarına dayalı duyarlılık analizi
Sonuçlar:	Tedavinin, insülin detemir ± oral antidiyabetik ajanlara (OADs) dönüştürülmesinin sadece OAD ile karşılaştırıldığında, yaklaşık 0.28 yıl, NPH ve glargin rejimlerine göre ise, 0.13 yıl kadar yaşam beklentisini arttırdığı öngörülmüştür. İnsülin detemire geçiş sadece OAD'lere göre, kaliteye göre ayarlı yaşam yıllarında 0.21 yıllık bir yaşam beklentisi ile ilişkilendirilirken, bu değer NPH±OADler için 0.28; glargin±OADler için ise 0.29 QALY anlamına gelmektedir. Bu üç karşılaşmada da insülin detemir, diyabetle ilişkili komplikasyonlarda hasta yaşamında kazanımlar nedeniyle ilişkilendirilir. Sonuç olarak, kaliteye göre ayarlı yaşam yılları ve maliyet kazanımları ile ilişkili olarak değerlendirilen her üç senaryoda da, sadece OAD kullanan ya da NPH ya da glargin rejimlerinde ilerleme gösteremeyen Tip 2 diyabetli hastalarda insülin detemire ± OADlere geçiş, yaşam beklentisinde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.
Finans Kaynağı:	Novo Nordisk A/S den gelen sınırsız kaynak desteği

Kaynak:	Schwarz B., Gouveia M., Chen J., Nocea G., Jameson K., Cook J., Krishnarajah G., Alemao E., Yin D. ve Sintonen H. 2008. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 10 (Suppl. 1), 2008, 43–55.
Çalışmanın Amacı:	Bu çalışmanın amacı, Avusturya, Finlandiya, Portekiz, İskoçya (UK), İspanya ve İsveç gibi altı Avrupa ülkesinde metformin alan hemoglobin A1c seviyeleri Uluslararası Diyabet Federasyonunun hedeflediği (%6.5) oranından daha yüksek olan hastaların rejimlerine sitagliptin eklenmesinin maliyet etkililiğini değerlendirmektir.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Avusturya, Finlandiya, Portekiz, İskoçya (UK), İspanya ve İsveç
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Diyabetle ilgili komplikasyon risklerini tahmin etmek için Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) Çıktı Modeli risk denklemlerini kullanan bir soyut vaka simülasyon modeli kullanılmıştır. Ömür boyu süren maliyetler ve faydalar, MF monoterapisi alıp, HbA1c hedefini yakalayamamış olan hastalarda, MF'e rosiglitazon ya da SU eklenerek yapılan tedavi ile karşılaştırıldığında, bir alternatif tedavi olarak sitagliptin eklenerek yapılan tedaviler için öngörülmüştür. Diyabetle ilişkili komplikasyonların doğrudan maliyetleri, yan etkileri, ilaç maliyetleri ülkeye özel verilere dayandırılmıştır. Diyabet komplikasyonlarıyla ilişkili UKPDS-tabanlı faydasızlık ağırlıkları da çalışmaya katılmıştır. Gelecekteki tüm maliyetler ve faydalar, yerel yönergeler (guideline) göre indirgenmiştir. Tek yönlü duyarlılık analizi, temel girdi parametrelerinin değiştirilmesi ile uygulanmıştır.
Çalışma Tipi:	Maliyet etkililik analizi / Maliyet fayda analizi / Tek yönlü duyarlılık analizi
Sonuçlar:	MF'e sitagliptin eklenmesi ile ilişkilendirilen İndirgenmiş Marjinal Maliyet Etkililik Oranları (ICER), rosiglitazon eklenmesiyle karşılaştırıldığında, analizi yapılan farklı ülkelerde sitagliptin ile tedavinin baskın olduğu tedavilerden tutunda (iyileşmiş sağlık çıktılarıyla maliyetten tasarruf gibi), maliyet etkili olduğuna dair (QALY başına V4.766 gibi) çeşitlilikler göstermektedir. MF'e eklenen sitagliptin ile tedavi SU eklenmesiyle karşılaştırıldığında, ülkeler arasında QALY başına 5949 € ile 20350 € arası gibi rakamlar ile, indirgenmiş ICER ile birlikte daha maliyet etkili bulunmuştur. Duyarlılık analizleri, bu sonuçların (klinik yarar, diyabetle ilgili komplikasyonlar ve hipoglisemi gibi) girdi parametrelerindeki değişikliklere karşı, dirençli olduğunu göstermiştir.
Finans Kaynağı:	Bu metnin hazırlanmasında Rete Biomedical Communications Corp destek olmuştur

Kaynak:	Minshall, Michael E., Oglesby, Alan K., Wintle, Matthew E., Valentine, William J., Stéphane Roze, Palmer, Andrew J. 2008. Estimating the Long-Term Cost-Effectiveness of Exenatide in the United States: An Adjunctive Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Value in Health</i> . 2008. Volume 11, Number 1, 22 – 33.
Çalışmanın Amacı:	Bu analiz ABD’de Tip 2 diyabetin tedavisinde, ek olarak (<i>adjunct</i>) kullanılan exenatidin maliyet-etkililiğinin ilk aşamada tespit edilmesini amaçlamaktadır. Pivotal faz III, 30-haftalık klinik çalışmalar ve buna müteakip 52 haftalık açık-uçlu artırım çalışmasından (yani toplam 82 hafta) elde edilen veriler ek exenatid tedavisinin 30 yıllık etkisini önceden tahmin etmek üzere kullanılmıştır.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	ABD
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Bu analiz, metmorfin ve/veya sülfonilüre tedavisi dışında herhangi ek bir tedavi alınmadan yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, geçmişte metformin ve/veya sülfonilüre tedavisi almış hastalarda exenatidin tedaviye eklenmesinin klinik ve maliyet etkililiğini 30 yıllık bir zaman ufku etkisi dikkate alınarak (Toplam 82 hafta), iz değişkenleri olan Monte Carlo simülasyonlarının geçerliliği kabul gören Markov modeli ile hesaplamıştır. Duyarlılık analizleri temel klinik varsayımlar, indirgeme oranları, ve daha kısa zaman ufkuna dayandırılarak gerçekleştirilmiştir.
Çalışma Tipi:	Maliyet-etkililik analizi / Duyarlılık Analizi
Sonuçlar:	Giriş düzeyindeki vaka senaryosu (30 yıllık exenatid) 35.571 \$lık bir marjinal maliyet etkililik oranı getirmiştir. Zaman ufkunu kısaltmanın ve exenatidin lipit etkilerini kaldırmanın MMEO üzerinde çok büyük bir olumsuz etkisinin olduğunu gördük. Bu analiz göstermiştir ki 20 ya da 30 yıl metmorfin ve/veya sülfonilüre tedavisi dışında herhangi ek bir tedavi alınmadan exenatid kullanmak, kazanılan yaşam yılı olarak QALY başına 50.000 \$dan daha az MMEO olan Tip 2 diyabetliler için, ek tedavi maliyet etkilidir. Duyarlılık analizi; HbA1c’de sürekli bir azalmaya ilaveten, iyileşmiş lipit değerlerinin, sistolik kan basıncının ve düşük vücut kitle endeksinin ek klinik etkilerinin hepsinin birden exenatidin maliyet etkililiğine katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir.
Finans Kaynağı:	Bu çalışma Amylin Pharmaceuticals, Inc. ve Eli Lilly and Company tarafından desteklenmiştir.

Kaynak:	Valentine W J. , Pollock R F., Plun-Favreau J. ve White J. 2010. Systematic review of the cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010 Jun; 26 (6):1399-412.
Çalışmanın Amacı:	Yayınlanmış literatüre dayalı olarak Tip 2 diyabetin tedavisinde diğer insülin rejimleriyle karşılaştırılan bifazik insülin aspartın (BIAasp 30) maliyet etkililiğini incelemek.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	-
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	MEDLINE, EMBASE Cochrane Kütüphanesi ve EconLit gibi Elektronik veritabanları ve kongre/toplantı veritabanından yapılan seçimler Tip 2 diyabetli hastalarda BIAsp 30 kullanımıyla ilgili maliyet etkililik analizlerini tespit etmek için tasarlanmış araştırma terimlerini kullanarak sistematik olarak araştırılmıştır. Araştırmalar insanlarla ilgili çalışmalar ile sınırlanmış ve Ocak 1999 ile Temmuz 2009 arasında İngilizce yayınlanmış çalışmalarla sınırlandırılmıştır. Sonuç olarak ise, yedi adet maliyet etkililik analizi ve on tane özet tespit edilmiştir. Çalışmalardan birinde UKPDS Çıktı Modeli ve yayınlanmış klinik çalışmaların meta-analizi kullanılmış ve premiks insülin analoglarının insülin glargin ve bifazik insan insülinine karşı maliyet etkili olamayacağı sonucuna varılırken, diğerlerinde ise, geçerli CORE Diyabet Modeli ve gerek INITIATE randomize kontrollü çalışmalardan, gerek PRESENT ya da IMPROVE gözlemsel çalışmalarından gelen çıktılar kullanılarak, BIAsp 30 diğer insülin rejimleriyle olan maliyet etkililiği değerlendirilmiştir. Ancak önemli sınırlılıklar arasında şunlar vardır: Şu ana kadar yapılan tüm maliyet etkililik analizleri tek bir model kullanılarak yapılmış ve bunlardan pek çoğu da randomize kontrollü çalışmalardan daha çok, gözlemsel çalışmalardan gelen verilere dayanmaktadır. Ancak, İngiltere, ABD, İsveç, Suudi Arabistan, Polonya, Güney Afrika, Güney Kore ve Çin gibi çeşitli ülkeler açısından, uzun vadeli klinik ve ekonomik çıktılar rapor edilmiştir. BIAsp 30 bütün ülkelerde kaliteye ayarlı yaşam yılı beklentileriyle ilişkilendirilmiştir. Doğrudan maliyet tahminleri ülkeye ve karşılaştırılan ilaca göre değişmektedir. Ancak, insülin glargine karşı, BIAsp 30 için kazanılan kaliteye ayarlı yaşam yılı başına marjinal maliyet-etkililik oranı ABD ve İngiltere için 46.533 ABD doları ve 6951 İngiliz sterlinidir.
Çalışma Tipi:	Sistematik inceleme
Sonuçlar:	Her ne kadar, BIAsp 30 ile ilgili maliyet etkililik verileri seyrek olsa da, bu incelemede tespit edilen analizlerin büyük bir kısmı insülin glargin ve bifazik insan insülini ile karşılaştırıldığında BIAsp 30un çeşitli bağlamlarda etkili olabileceği ve belirli koşullar altında da dominant tedavi opsiyonu olabileceği ileri sürülmektedir.
Finans Kaynağı:	-

Kaynak:	Sinha A., Rajan M., Hoerger T. ve Pogach L. 2010. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2010 Apr; 33 (4): 695-700. Epub 2010 Jan 7.
Çalışmanın Amacı:	Yeni ilaçlar Tip 2 diyabetin glisemik kontrolü için daha çok opsiyon sunmaktadır. Ancak, çok farklı maliyetler söz konusudur. Diyabeti yeni başlamış hastalar açısından, glisemik kontrol stratejilerine yönelik ikinci basamak tedaviler olarak iki yeni ilacın (exenatid ve sitagliptin) eklenmesinin getirdiği değeri daha iyi kavrayabilmek için bir sağlık ekonomisi analizine girişilmiştir.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	ABD
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Yaşları 25 ila 64 arasında olan ABD popülasyonu için bir maliyet-etkililik analizi gerçekleştirilmiştir. Ömür boyu süren analitik bir ufuk ve sağlık sistemi perspektifi kullanılmıştır. Maliyetler ve QALY yıllık %3 indirgenmiş ve maliyetler 2008 yılı ABD doları cinsinden verilmiştir. Üç glisemik kontrol stratejisi karşılaştırılmıştır: 1) ikinci basamak ajan olarak glibürid 2) ikinci basamak ajan olarak exenatid 3) ikinci basamak ajan olarak sitagliptin. Çıktı ölçekleri kazanılan QALY, marjinal maliyetler ve her bir strateji ile ilgili MMEO'yı (ICER) içermektedir. Sonuçta, ikinci basamak tedavi olarak glibürid ile oranlandığında, exenatid ve sitagliptin sırasıyla 0.09 ve 0.12 QALY ilave yıl sağlamıştır. Giriş düzeyindeki vakalarda, exenatid dominanttır (yani daha pahalı bir sonraki pahalı alternatiften daha az QALY getirir) ve sitagliptin kurtarılan QALY başına 169.572 dolarlık bir MMEO ile ilişkilendirilir. Elde edilen bu sonuçlar ortalama maliyet yan etki süreci ve yan etkiyle ilişkili yararsızlıklarla bağlantılı varsayımlara karşı duyarlı sonuçlar olarak kabul edilir.
Çalışma Tipi:	Maliyet-etkililik analizi / Duyarlılık Analizi
Sonuçlar:	Exenatid ve sitagliptin sağlık sistemlerine önemli ölçüde maliyetler getirebilir. Bu ajanlar için yaşam kalitesi ve yaşam yılı sayısında gösterilen kazançlar, bu ajanların hastalar ve sağlık sistemleri açısından bir ekonomik değer sağlaması için gereklidir.
Finans Kaynağı:	-

Kaynak:	Palmer J. L., Knudsen M.S., Aagren M., Thomsen T.L. 2010. Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart from human premix insulin in a US setting. <i>J Med Econ.</i> 2010 Jun;13(2):212-20.
Çalışmanın Amacı:	ABD’deki Tip 2 diyabetli hastalarda insan premiks insülinde bifazik insülin asparta geçişin maliyet-etkililiğini değerlendirmek.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Kanada, ABD.
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Önceden yayınlanmış ve geçerliliği onaylanmış olan IMS CORE Diyabet Modeli 30 yıllık bir süreç için yaşam beklentisi ve kaliteye göre ayarlanmış yaşam beklentisini (QALE) tahmin etmek için kullanılmıştır. Hasta özellikleri ve tedavi etkileri IMPROVE gözlemsel çalışmasına dayalı (n= 311) Kanadalı hastalar üzerine kuruludur. Ortalama glikohemoglobin (HbA1c) %8.4, diyabet süresi 16 yıl, giriş düzeyde komplikasyon prevalansı yüksektir. Simülasyonlar üçüncü şahısların perspektifine göre yapılmıştır ve 2008 yılı değerleriyle ABD doları üzerinden hesaplanmıştır. Sonuç olarak ise, diyabetle ilişkili çoğu komplikasyonun insidansındaki azalma nedeniyle, BIAsp 30un yaşam beklentisini 0.202 yıl kadar ve QALE’yi 0.301 QALY kadar iyileştirdiği öngörülmektedir. BIAsp 30 artmış ömür boyu süren doğrudan tıbbi maliyetler (76,517 Dolara karşı 67,518 Dolar) ve kazanılan QALY başına 29.870 Dolarlık marjinal maliyet etkililik oranı ile ilişkilendirilmektedir. Uzun vadeli çıktılar, BIAsp 30un hipoglisemi ve HbA1c deki değişiklikler üzerindeki etkisine karşı duyarlı bulunmuştur.
Çalışma Tipi:	Maliyet-etkililik analizi / IMPROVE Gözlemsel Çalışma / CORE Modelleme
Sonuçlar:	BIAsp 30, ABD bağlamında kötü glisemik kontrolü olan ya da insan premiks insülini alan hipoglisemili Tip 2 diyabetli hastalar açısından maliyet-etkili bir tedavi alternatifi olarak görülebilir. Sınırlılıklar: Kanada kohorttan elde edilen tedavi etkisi verilerinin ABD bağlamına uygulanması bir tür sınırlılıktır. Maliyet-etkililik analizi bulgularının insüline-aşına olmayan hastalara uygulanması uygun olmayabilir.
Finans Kaynağı:	-

Kaynak:	Brandle M, Erny-Albrecht KM, Goodall G, Spinass GA, Streit P, Valentine WJ. Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2009 Aug;47(8):501-15.
Çalışmanın Amacı:	İsviçre bağlamında oral ajanlarla kombinasyon halinde – yeterince kontrol altında tutulamayan Tip 2 diyabetli hastalarda oral tedaviye ‘ekleme’ tedavi olarak insülin glargine karşı exenatid ile ilişkilendirilen uzun vadeli klinik ve ekonomik çıktıları incelemek.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	İsviçre
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Diyabet için hazırlanan bir bilgisayar simülasyon modeli, 35 yıllık bir zaman ufku içerisindeki komplikasyonları, yaşam beklentisini, kaliteye göre ayarlanmış yaşam beklentisini ve doğrudan tıbbi maliyetleri öngörmek için kullanılmıştır. Kohort özellikleri ve tedavi etkisi rakamları, exenatid ve insülin glargini karşılaştıran 26 haftalık bir randomize klinik çalışmanın verilerinden derlenmiştir. Modellenen tedavi etkileri, exenatid ve insülin glargin için sırasıyla, HbA1c de % -0.99 ve Vücut Kitle Endeksinde, -0.80 ve +55 kg/m ² lik indirgemeleri içermektedir. Sistolik kan basıncı ve serum lipit seviyelerindeki değişiklikler de dikkate alınmıştır. Simülasyonlar, 2006 yılı İsviçre’deki maliyetleri ve yayınlanmış yaşam kalitesini değerlerini kapsamaktadır. Gelecekteki klinik ve ekonomik çıktılar yıllık % 2.5 olarak indirgenmiştir. Sonuç olarak, giriş seviyesindeki analizlerde, 35 yıllık bir zaman ufkunda, insülin glargin ile karşılaştırılan exenatid, nispi bir yaşam beklentisi (11.549 yıla karşı 11.468 yıl) ve kaliteye ayarlı yaşam yıllarında 0.43 QALY’lik bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Exenatid için yıllık 2.797.74 İsviçre Fransı bir tedavi maliyeti varsayılarak, doğrudan maliyetler, insülin glargin ile karşılaştırıldığında 35 yıllık bir zaman ufku için hasta başına 8.378 Frank artmıştır. Ortaya çıkan MMEO, insülin glargin ile karşılaştırılan exenatid için, kazanılan QALY başına 19.450 Franktır.
Çalışma Tipi:	Maliyet-etkililik analizi / CORE Modelleme
Sonuçlar:	Exenatid 35 yıllık bir zaman ufku içerisinde insülin glargine karşı, yaşam beklentisi ve kaliteye göre ayarlanmış yaşam beklentisinde nispi bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut standartlara bağlı olarak, exenatid İsviçre’de yeterince kontrol altında tutulamayan Tip 2 diyabetli hastalar için, insülin glargine karşı maliyet etkili bir alternatif tedavi olabilecektir.
Finans Kaynağı:	-

Kaynak:	St Charles M, Minshall ME, Pandya BJ, Baran RW, Tunis SL. ve Sandra L. 2009. A cost-effectiveness analysis of pioglitazone plus metformin compared with rosiglitazone plus metformin from a third-party payer perspective in the US. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2009 Jun; 25 (6): 1343-53.
Çalışmanın Amacı:	Tip 2 diyabetin tedavisinde rosiglitazon artı metformin ile pioglitazon artı metformin kullanımının uzun dönemde maliyet etkililiği ABD’de ödemeyi yapan üçüncü şahıs perspektifinden değerlendirilmiştir.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	ABD
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Klinik yararlılık (HbA1c ve lipitlerde değişiklik) ve giriş düzeyinde kohort parametreleri, her ikisine de metformin eklenmiş pioglitazona karşı rosiglitazonun tolere edilebilirliği ile yararlılığını değerlendiren, yeterli glikoz kontrolü olmayan yetişkin Tip 2 diyabet hastalarında (n=96) 12 aylık randomize kontrollü bir çalışmadan (Derosa vd., 2006) derlenmiştir. Markov-tabanlı bir model yıllık %3 indirgeme oranı ile 35 yıllık bir zaman ufku ile klinik ve ekonomik çıktıları öngörmek için kullanılmıştır. Komplikasyon maliyetleri yayınlanmış kaynaklardan alınmıştır. Temel–vaka varsayımları çeşitli duyarlılık analizleri ile ölçülmüştür. Çıktılar marjinal yaşam yıllarını, kaliteye ayarlanmış yaşam yıllarını (QALYs), direkt tıbbi maliyetleri, komplikasyonların ve bununla ilgili maliyetlerin kümülatif insidansını, marjinal maliyet etkililik oranlarını (ICERs) içermektedir. Pioglitazon artı metforminin, rosiglitazon artı metformin ile karşılaştırıldığında, uzun vadeli tedavi stratejilerinde dominant olduğu görülmüştür. Duyarlılık analizleri, kısa vadeli zaman ufku, %6 indirgeme oranı, ayrı lipit parametrelerinin ortadan kaldırılması, ABD Tip 2 diyabetli hasta popülasyonunu daha yakından temsil edecek şekilde hasta kohortlarının modifikasyonu da dahil olmak üzere, bulguların tüm senaryolarda güçlü olduğunu göstermiştir. Pioglitazon artı metforminin, %0 indirgeme oranı, HbA1c etkisinde %25lik bir azalma ya da edinim fiyatlarındaki %15lik bir artış ile birlikte, artık dominant olmadığı görülmüştür.
Çalışma Tipi:	Markov Tabanlı Modelleme / Duyarlılık Analizi
Sonuçlar:	Kohort, klinik etkiler ve tedavi şekilleri etrafında dönen çok çeşitli varsayımları ve çalışma sınırlılıklarını dikkate alarak, bu uzun vadeli analiz göstermiştir ki rosiglitazone artı metformin ile karşılaştırıldığında, pioglitazon artı metformin, ABD’li ödeme yapanlar bağlamında dominant tedavi stratejisi olmuştur. Sonuçlar 35 yıllık bir zaman ufkunda, toplam komplikasyon maliyetlerinde ufak kazançlar ve QALY’de de ufak farklılıklar ile belirginleşmiştir.
Finans Kaynağı:	-

Kaynak:	Tunis S., L, Minshall M., E, Conner C., McCormick J., I, Kapor J, Yale J. ve F., Groleau D. 2009. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2009 May;25(5):1273-84.
Çalışmanın Amacı:	Bu çalışma Kanada’da Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde insülin detemir (Levemir) ile karşılaştırılan orta vadede etkili olan nötral protamin Hagedorn’un (NPH) uzun vadeli maliyet-etkililiğini belirlemek ve hipoglisemik vakalarda fayda-sızlık duyarlılığını değerlendirebilmek için yapılmıştır.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	Kanada
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Web-tabanlı IMS-CORE diyabet modeli, hayat boyu süren (Tip 1 için 60; Tip 2 için 35 yıl) bir zaman ufkunun NPH’a karşı detemir alan hastalar açısından klinik ve ekonomik çıktılarının öngörülmesi için kullanılmıştır. Kohort özellikleri, faydalar ve maliyetler yayımlanmış literatürden alınmıştır. [Tip 1 değerleri dikkate alınmamıştır] Tip 2 için, HbA1c ilerlemesi için (detemir % -0.18) kullanılan giriş düzeyinde kullanılan gözlemsel çalışma verileri ve hipoglisemik vakalarda (belli başlı vakalar: detemir ve NPH için sırasıyla 0.0995a karşı 1.33 hasta/yıl) görülen düşüşler modellendirilmiştir. Giriş düzeyde hipoglisemi fayda-sızlığı büyük vakalarda -0.0118 büyüklerde -0.0035di. Duyarlılık analizleri indirgeme oranı ve hipoglisemi fayda-sızlığı üzerinden hesaplanmıştır. MMEOları, toplam maliyetler ve QALYlerde ki farklılıklardan hesaplanmıştır. Sonuç olarak, Tip 2 diyabet için, ortalama doğrudan maliyet detemir için 74919 ± 6391; NPH için 69239 ± 6840 Kanada dolarıdır. QALY 0.305 yıl artmıştır. MMEO 18677 Kanada dolarıdır. Detemir çoğu komplikasyonda daha düşük maliyetler ile ilişkilendirilmiş olsa da, sonuçlar hipoglisemik vakaların ve bunların varsayılan fayda-sızlıklarının oran ve maliyelerindeki farklardan kaynaklanmaktadır. Çalışma sınırlılıkları arasında klinik varsayımlar için tek çalışma kullanımı ve alt-grup hastaların analizlerin eksikliği sayılabilir.
Çalışma Tipi:	Duyarlılık Analizi / IMS-CORE Modelleme
Sonuçlar:	Bulgular, Kanada’da Tip 1 ve Tip 2 diyabetin tedavisinde, NPHye karşı detemirin maliyet etkililiği ile ilgili kanıtlar göstermekte ve hipoglisemik vakaların etkisi ile ilgili varsayımlardaki anahtar rolü desteklemektedir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
Finans Kaynağı:	Levemir, Princeton, NJ, ABD’de yer alan Novo Nordisk şirketinin ticari markasıdır.

Kaynak:	Tunis S.,L, Minshall M.,E, Charles M.,S, Pandya B., J, Baran R., W. 2008. Pioglitazone versus rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: cost-effectiveness in the US. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008 Sep 29.
Çalışmanın Amacı:	Pioglitazon hidroklorit (Actos) ve rosiglitazon maleat (Avandia) tiazolidinedion (TZD) oral anti-diyabetik (OAD) sınıfından ilaçlardır ve Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılırlar. Ancak pioglitazon ile birlikte lipitler üzerinde daha büyük bir etki görülmüştür. Çalışmanın amacı, dislipidemi ile birlikte Tip 2 diyabeti olan hastaların tedavisinde kullanılan rosiglitazon ile karşılaştırılan pioglitazonun uzun vadede maliyet-etkililiğinin değerlendirilmesi ve hangi ölçülerde pioglitazonun bildirilmiş olan faydalı lipit etkilerinin azaltılmış makrovasküler komplikasyonlar aracılığıyla klinik ve ekonomik çıktıları arttıracakını belirlemektir.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	ABD
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Geçerliliği kabul edilen CORE Diyabet Modeli, glikosilat hemoglobinin, komplikasyonlar ve doğrudan tıbbi maliyetlerdeki değişiklikleri simüle etmek için kullanılmıştır. Temel düzeydeki parametreler, tedavi edilmemiş dislipidemisi olan Tip 2 diyabetli hastalarda rosiglitazon (n = 402) ile pioglitazonun (n = 400) lipit ve glisemik etkilerini karşılaştıran çok-merkezli, çift-kör bir çalışmadan alınmıştır. Duyarlılık analizleri, MMEO üzerindeki kohort, klinik ve maliyet girdilerinin etkisini incelemiştir. Başlangıç düzeyindeki vakalarda, pioglitazon, 7.4761ık (0.123), rosiglitazon ise 7.3261ık (0.128) (standart sapmalı) ortalama yaşam kalitesiyle ilişkilendirilmektedir. Pioglitazonun 3038 dolar daha yüksek bir maliyeti varken, 580 dolar daha az komplikasyon maliyeti vardır. Pioglitazon ile birlikte dört kardiyovasküler komplikasyon azaltılmıştır (nispi risk 0.860-0.942), öte yandan, 17 diğer komplikasyonun riski düşük oranda yüksektir (nispi riskler 1.001-1.056). Pioglitazon tedavisinin MME Oranı 20,171 Dolar/QALY. Sonuçlar HbA1c etkileri, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterolü ve toplam lipit etkileri ve pioglitazon edinim maliyetlerine karşı duyarlı kabul edilmektedir.
Çalışma Tipi:	Maliyet-etkililik analizi / Duyarlılık Analizi / CORE Diyabet Modeli
Sonuçlar:	Çalışmanın sınırlılıkları arasında çalışılan hasta popülasyonunun genellenebilirliğinin yanı sıra, ‘gerçek-dünya’ tedavi şekillerinde varyasyonları yakalayamama riski taşımaktadır. Ancak, (rosiglitazon ile karşılaştırıldığında) pioglitazonun ABD ödemeyi yapan bağlamında, dislipidemisi olan Tip 2 diyabetli hastalarda, bir tedavi alternatifi olarak, uzun vadeli değerinin olduğu görülmüştür.
Finans Kaynağı:	-

Kaynak:	Palmer J.,L, Goodall G., Nielsen S., Kotchie R.,W., Valentine W.,J., Palmer A.,J, Roze S. 2008. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2008 May;24(5):1417-28. Epub 2008 Apr 8.
Çalışmanın Amacı:	İsveç, İspanya, İtalya ve Polonya’da basal-bolus tedavisi alan Tip 2 diyabetli hastalarda insan çözülebilir insüline karşı insülin aspart ile ilişkilendirilen uzun vadeli sağlık çıktılarının değerlendirilmesi.
Çalışmanın Yapıldığı Yer:	İsveç, İspanya, İtalya ve Polonya.
Etkililik Birimi ve/ya Kullanılan Ölçekler:	QALY / Marjinal Maliyet Etkililik Oranı (ICER)
Metodoloji:	Yayınlanmış bir diyabet simülasyon modeli, diyabetle-ilişkili komplikasyonların insidansını, kaliteye ayarlı yaşam yıllarını, yaşam beklentisini tahmin etmek için kullanılmıştır. Başlangıç düzeyinde kohort nitelikleri (yaş 61.6; diyabet süresi 13.2 yıl, %45.1 erkek, HbA1c %8.2, VKE 29.8 kg/m ²) ve tedavi etkileri PREDICTIVE gözlemsel çalışmalarından alınmıştır. Ülkeye özel komplikasyon maliyetleri yayınlanmış kaynaklardan alınmıştır. Analizler İspanya, İtalya ve Polonya’da üçüncü şahıs, İsveç’te ise toplumsal perspektiften 35 yıllık bir zaman ufkuyla yapılmıştır. Gelecekteki maliyetler ve klinik yararlar ülkeye özel indirgeme oranlarıyla indirgenmiştir. Duyarlılık analizleri yapılmıştır. IAsp indirgenmiş yaşam beklentisi ve kaliteye ayarlı yaşam yıllarındaki iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir ve tüm dört bağlamda da HI’ya karşı diyabetle ilgili vakalarda düşük insidans göstermiştir. IAsp İsveç’te toplumsal maliyetten kazandırmış (2470 İsviçre Kronu), İsveç ve İspanya’da doğrudan tıbbi kazanç sağlamış (8248 Kron ve 1382 Avro) ancak İtalya (2235 Avro) ve Polonya’da (743 Avro) artan doğrudan maliyetler getirmiştir. IAsp İsveçte (0.077 QALYs), İspanya’da (0.080 QALYs), İtalya’da (0.120 QALYs) ve Polonya’da (0.003 QALYs) iyileşmiş yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir.
Çalışma Tipi:	Duyarlılık Analizi / PREDICTIVE Gözlemsel Çalışma
Sonuçlar:	IAsp, hem İsveç hem de İspanya’da HI’ya karşı dominanttır ve italya’da maliyet etkili kabul edilebilir (MMEO, QALY başına 18.597 Avro) ancak Polonya’da maliyet etkili kabul edilmemektedir.
Finans Kaynağı:	-

BÖLÜM V. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1.Sonuçlar

Tip 2 diyabetin maliyet etkililiğini sistematik bir biçimde incelemeyi amaçlayan bu çalışma, öncelikli olarak PubMed veritabanında yer alan makaleleri belirli arama kriterleri çerçevesinde incelemeye almıştır. Tam metnine erişim sağlanan ve son üç yıl içerisinde yayınlanmış olan makaleler bir incelemeye tabi tutulmuş ve elde edilen veriler özet halinde tablolaştırılmıştır.

Bulgular başlığı altında yer alan tablolara bakıldığında, Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan ilaçların maliyet etkililiğine dair birçok çalışmanın farklı Avrupa Ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletlerinde yapıldığı görülmektedir.

Bu ilaçların birbirlerine olan üstünlükleri, yaşam kalitesine uzun vadede getirdikleri katkılar ve dolayısıyla maliyet etkililikleri incelenmeye alınmıştır. Hem Markov Modellemesi, Monte Carlo Simülasyonu gibi 10, 20, 30 yıl bazen ömür boyu süren zaman ufukları kullanılarak gelecekteki olası faydalar ve ilave maliyet etkililik oranları tespit edilmeye çalışılmış hem de duyarlılık analizleri yapılmıştır.

ABD, Birleşik Krallık, Almanya, İsviçre gibi gelişmiş batılı ülkelerin yanı sıra Hindistan ve Çin gibi büyük nüfuslu ülkelerde yapıldığı görülen maliyet etkililik çalışmaları, geleceğin sağlık politikasını ve bütçesini şimdiden belirlemeye çalışan ülkeler için hayati önem taşımaktadır. Aynı durum Türkiye açısından da geçerlidir. Sağlık harcamalarının neredeyse onda birinin diyabete harcanıyor olması bütçe açısından dikkate alınması gereken ciddi bir yüküdür. Bu nedenle ülkemizde de maliyet etkililik çalışmalarının daha etkin ve kapsamlı bir biçimde farklı ilaç ve teknolojiler için başlatılması gereklidir.

Sağlık kurumlarının hayatta kalabilmesi için maliyet kontrolüne ihtiyacı vardır. Sağlık sektöründe kıt kaynakların etkin kullanılması tüm sektörlerden daha hayati önem taşımaktadır. Sağlık teknolojilerinin gün geçtikçe daha fazla gelişme göstermesi sağlık hizmetlerine olumlu yansımaktadır ve aynı zamanda da yüksek maliyeti beraberinde getirmektedir. Dolayısıyla hem kıt kaynakları yönetmek hem de yeni sağlık teknolojilerinden yararlanmak için bilimsel tekniklere başvurmak günümüzde kaçınılmazdır. Bu tezde incelenen bilimsel yöntemde Maliyet Etkililik Analizidir. Yeni sağlık teknolojilerinin hızla gelişmesi sebebiyle bu teknolojilerden yararlanmak adına hem maliyeti düşük hem de etkili tedaviler sağlık kurumları ve geri ödeme kurumları tarafından kullanılmak zorundadır. Bu tezde tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan antidiyabetiklere dair maliyet etkililik çalışmaları incelenerek, sağlık kurumlarına veri oluşturulması amacına ulaşıldığı düşünülmektedir.

5.2. Öneriler

Farklı ülkelerde farklı profile sahip (genelde de Batı Avrupa ve Amerika menşeli) olan hastalarda ileriye dönük hesaplamaları içeren bu çalışmaların ülkemizde de hasta özellikleri dikkate alınarak yapılması önerilmektedir. Yeni tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla kronik hastalıklarda görülen artmış yaşam yıllarının beraberinde getirdiği mali yük ancak 20 yıl ve 30 yıl gibi projeksiyonları olan maliyet etkililik analizleriyle öngürülebilir. Analizlerin iyi yapılması, açık ve net olması karar vericiler açısından önemlidir. Karar mercilerinin yaşam kalitesi ile tam olarak neyi anlamaları gerektiğini belirlemeleri de önemli olacaktır.

Ödeme istekliliği bu noktada karşımıza çıkan ve değerlendirilmeye alınması gereken başka bir olgudur. Bu bağlamda geri ödeme yapan, ilaç maliyetlerinin bir kısmını ya da bazen tamamını ödemeyi taahhüt eden SGK, hangi diyabet ilacını, hangi kriterlere göre ödeyecektir sorusu önem kazanır. Yapılan maliyet analiz çalışmalarının yayın tarafsızlığı, güvenilirliği ve geçerliği bu noktada karar vericiler açısından önemlidir. Diğer taraftan bazı ilaçların birim maliyeti çok yüksek olması ve ömür boyu kullanılacak olmaları beraberinde devletçe karşılanacak bu maliyete değecek yaşam kalitesi sunulmakta mıdır sorusunu getirmektedir.

Son olarak, Tip 2 diyabetin ekonomik yükü 20 ya da 30 yıl sonraki projeksiyonlarına bakılacak olursa, milyonlarca doları aşacaktır. Bütçe yönetimi açısından sıkıntı yaşayan ve mali disiplini her zaman koruyamayan ülkeler maalesef bu zaaflarını sağlık bütçelerini düzenlerken de yapabilmektedirler. Oysa ki, geleceğe yönelik olarak iyi hazırlanmış maliyet etkililik analizleri karar vericiler açısından çok belirleyici olabilmektedir. Bir tedavinin yerine başka – ve daha klinik ve maliyet etkili – tedaviyi seçmek büyük toplamda milyon – bazen milyarlarca liradan tasarruf etmek anlamına gelebilmektedir. Bu nedenle maliyet etkililik çalışmalarının daha çok teşvik edilip desteklenmesi, bu tip çalışmalarda kullanılan verilerin, istatistiksel değerlerin, ulaşılan sonuçların ve önerilerinin dikkate alınması hem mali anlamda hemde sağlık çıktıları bağlamında büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Akram K., Pedersen-Bjergaard U., Borch-Johnsen K. ve Thorsteinsson B. 2007. İnsülin ile tedavi edilen tip 2 diyabette ciddi hipoglisemi sıklığı ve risk faktörleri: literatür taraması. *Journal of Diabetes and Its Complications*, Cilt 3, Sayı 1.
- American Diabetes Association.2009. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 32, Supplement 1: 13 – 61.
- Baltussen, R. ve Nielsen L. 2006. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. *Cost Eff Resour Alloc.*, 4: 14.
- Black, C., Cummins, E., Royle P., Philip, S., ve Waugh, N. 2007. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, Vol. 11: No. 33.
- Bowling A., ve Ebrahim, S. (Der) 2005. *Handbook of Health Research Methods: Investigation, Measurement and Analysis*. Open University Press: New York.
- Brändle, M., Goodall G., K., M., Erny-Albrecht,E., Erdmann ve W., J.,Valentine. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in patients with type 2 diabetes and a history of macrovascular disease in a Swiss setting. *Swiss Med Wkly*, 139(11–12):173–184.
- Brändle M, Erny-Albrecht KM, Goodall G, Spinass GA, Streit P, Valentine WJ. 2009. Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther*.47(8):501-15.
- Brixner, D I., ve McAdam-Marx, C., 2008. Cost-Effectiveness of Insulin Analogs. *Am J Manag Care*, 14(11):766-775.
- Cameron, C G. ve Bennett, H A. 2009. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ*, 180(4):400-7.
- Chalmers I, ve Tröhler U. 2000. Helping physicians to keep abreast of the medical literature: medical and philosophical commentaries, 1773–1795. *Ann Intern Med.*, 133:238-43.
- Chernyak, N., Petrak, F., Kristin Plack, Martin Hautzinger, Matthias J. Müller, Guido Giani, ve Andrea Icks. 2009. Cost-effectiveness analysis of cognitive behaviour therapy for treatment of minor or mild-major depression in elderly patients with type 2 diabetes: study protocol for the economic evaluation alongside the MIND-DIA randomized controlled trial (MIND-DIA CEA). *BMC Geriatrics*, 9:25.
- Cohrane İşbirliği Cochrane Collaboration. 2010. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cochrane_Collaboration>
- Cochrane Kütüphanesi. 2010. <<http://library.cu.edu.tr/veritabani2.asp?id=419>>

- Cook, Cynthia D., Mulrow, ve R. Brian Haynes. 1997. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *BMC*, March 1, vol. 126 no. 5 376-380.
- Cornuz Jacques, Pinget Christophe, Gilbert Allison ve Paccaud Fred. 2003. Cost-effectiveness analysis of the first-line therapies for nicotine dependence. *Eur J Clin Pharmacol*, 59: 201–206.
- Cox Kevin B., Laupland, ve Braden J., Manns. 2006. Economic evaluation in critical care medicine. *Journal of Critical Care*, Volume 21, Issue 2, s. 117-124
- Crandall, J P., Knowler, W C., Steven, E., K., Marrero D., Florez J., C., Bray G., A., Haffner S., M., Hoskin M. ve Nathan D., M. 2008. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*, July; 4(7): 382–393.
- Culyer, J. Anthony. 2005. *Dictionary of Health Economics*. Massachusetts: Edward Elgar Publishings.
- Cummins, E., Royle P., Snaith, A., Greene, A., Robertson, L., McIntyre, L. ve Waugh, N. 2010. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, Vol. 14: No. 11.
- Çalışkan, Zafer. 2009. Sağlık Hizmetlerinde Önceliklerin Belirlenmesinde Ekonomik Değerlendirme Yöntemi Olarak Maliyet Etkililik Analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakülte Dergisi* C.14, S.2, s. 311-332.
- Davies, H T O., ve Crombie, I K. 2001. What is a systematic review? <<http://www.evidence-based-medicine.co.uk/>>
- Dictionary of Economics* 2006. London: A & C Black Publishers.
- Diyabetle Yaşam Dergisi*. 2010. Sayı 36. <<http://www.turkdiab.org/i/ortak/file/36TIP2DM.pdf>>
- Drummond, M F., Sculpher M J., Torrence G W., O'Brian B J. ve Stoddart G L. 2005. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford Medical Publications.
- Drummond M F., Aguiar-Ibanez, R., Nixon J. 2006. Economic Evaluation. *Singapore Med J.*, 47(6) : 456 – 462.
- Egger M ve Smith G D. 1998. Meta-analysis Bias in Location and Selection of Studies. *BMJ*, Vol., 316, 3 January: 61 – 66.
- Emel Kaynak. Cochrane Library. 16 Mayıs 2008. <www.ulak.net.tr/cabim/ekual/toplanti/izmir/cochrane.ppt>

- Everitt, B S. 2006. *Medical Statistics from A to Z: A Guide for Clinicians and Students*. New York: Cambirdge University Press.
- Farmer, Andrew J., Prevost, A., Toby, Hardeman, Wendy, Craven Anthea, Sutton Stephen, Griffin, Simon J., Kinmonth ve Ann-Louise. 2008. Protocol for SAMS (Support and Advice for Medication Study): A randomised controlled trial of an intervention to support patients with type 2 diabetes with adherence to medication. *BMC Family Practice*, 9:20.
- Garber A M., 1999. Advances in Cost-Effectiveness Analysis of Health Interventions. *NBER Working Paper* No. 7198 June.
- Garber A M., ve Phelps, C E. 1992. Economic Foundations of Cost-Effectiveness Analysis *NBER Working Paper*. No. 4164 September.
- Gold M R. 1996. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press.
- Goodacre S. ve McCabe C. 2002. An Introduction to Economic Evaluation. *Emerg Med J.*, 19:198-201.
- Greenbaum, C L., Harrison L C. (Der.) 2008. *Diabetes Translating Research into Practice*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Greenhalgh T. 1997 How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses) *BMJ*, 315:672-675.
- Gusi Narcis, Reyes Maria C., Gonzalez-Guerrero Jose L., Herrera Emilio ve Garcia Jose M. 2008. Cost-utility of a walking programme for moderately depressed, obese, or overweight elderly women in primary care: a randomised controlled trial. *BMC Public Health*, 8:231.
- Hatun, Şükrü. Diyabet Nedir? 2010. < http://saglik.tr.net/genel_saglik_seker_hastaligi.shtml>
- Hauck K., Smith P C., ve Goddard M. 2004. The Economics of Priority Setting for Health Care: A Literature Review. *Health, Nutrition and Population (HNP) Discussion Paper*. Washington: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.
- Hemingway Pippa ve Brereton Nic. What is Systematic Review? PDF Brochure. 2010. <<http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Syst-review.pdf>>
- Honest H., ve Khan K. 2001. Reporting of measures of accuracy in systematic reviews of diagnostic literature. *BMC Health Serv Res*. 2002; 2: 4.

- Hoomans, T., Abrams, K R., vd., 2009. Modeling the Value for Money of Changing Clinical Practice Change A Stochastic Application in Diabetes Care. *Med Care* 2009;47: 1053–1061
- Hurley, J. 2000. “An Overview of the Normative Economics of the Health Sector”, Culyer, A. J. ve Newhouse, J. P. (der.) *Handbook of Health Economics* içinde, Elsevier, Amsterdam, s. 55-110.
- Jeffcoate W J., Price, P E., Phillips C J., Game F L., Mudge E., Davies S., Amery C M., Edmonds M E., Gibby O M., Johnson A B., Jones G R., Masson E., Patmore J E., Price D., Rayman G., ve Harding K G. 2009. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes. *Health Technology Assessment*, Vol. 13: No. 54.
- Kadın Sağlığı. 2010. U.S. Department of Health and Human Services, Office on Women’s Health. <www.womenshealth.gov>.
- Kamath Celia C., Kremers Hilal M., Vanness David J., O’Fallon W Michael, Cabanela Rosa L., Gabriel Sherine E. 2001. The Cost-Effectiveness of Acetaminophen, NSAIDs, and Selective COX-2 Inhibitors in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Value in Health*. Volume 6. Number 2, 144 – 157.
- Kanavos, P. ve Tatar, M. 2007. Avrupa Birliği ülkelerinde sağlık teknolojisi değerlendirilmesinin rolü: Kaynak tahsisinde verimlilik arayışı. *MakroBakış*, Sayı:5, s. 6-21
- Kapiriri L. ve Norheim O F. 2004. Criteria for priority-setting in health care in Uganda: exploration of stakeholders' values *WHO Bulletin* Volume 82. No: 3.
- Katula, Jeffrey A., Vitolins Mara Z., vd. 2010. Healthy Living Partnerships to Prevent Diabetes (HELP PD): Design and methods. *Contemporary Clinical Trials* 31 (2010) 71–81
- Keating, Catherine L., Dixon John B., Moodie Marjory M., Peeters Anna P., Layfair Julia P., O’Brien Paul E. 2009. Cost-Efficacy of Surgically Induced Weight Loss for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 32, No 4.
- Kirsh, W. (Ed) 2008. *Encyclopedia of Public Health*. New York: Springer Reference.
- Korthals-de Bos I B C., Hoving J I., vd. 2003. Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy, and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *BMJ*, Volume 326, 26 April 2003: 1-6.
- Kumar, S., Williams A C., ve Sandy C R. 2006. How do we evaluate the economics of health care? *European Journal of Orthodontics* 28 (2006) 513–519.

- Levin H M., ve McEwan P J. 2001. *Cost-effectiveness Analysis: Methods and Applications*. London: Sage Publications.
- Levin, P. 2008. The cost-effectiveness of insulin glargine vs. neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes: a focus on health economics. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10 (Suppl. 2), Blackwell Publishing. 2008, 66–75
- Littell, J H., Corcoran J. ve Pillai V. 2008. *Systematic Review and Meta-analysis*. New York: Oxford University Press.
- Longman Business English Dictionary CD-Rom 2007 Longman Company: New York.*
- Megone, C. 1994. Quality of life: Starting from Aristotle. *Quality of life: Perspectives and Policies* içinde. London: Routledge.
- Meta-Analiz. Meta-Analysis. <http://www.meta-analysis.com/pages/why_do.html>
- Metzger, B E. 2006. *Guide to Living with Diabetes: Preventing and Treating Type 2 Diabetes – Essential Information You and Your Family Need to Know*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Minshall, Michael E., Oglesby, Alan K., Wintle, Matthew E., Valentine, William J., Stéphane Roze, Palmer, Andrew J. 2008. Estimating the Long-Term Cost-Effectiveness of Exenatide in the United States: An Adjunctive Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *Value in Health*. 2008. Volume 11, Number 1, 22 – 33.
- Mittendorf, T., Smith-Palmer J., Timlin L., Happich M. ve Goodall G. 2009. Evaluation of Exenatide vs. Insulin Glargine in Type 2 Diabetes: Cost-effectiveness Analysis in German Setting. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 1068 – 1079.
- Muennig, P. 2008. *Cost Effectiveness Analyses in Health: a Practical Approach*. San Francisco: Jossey-Bass.
- NICE clinical guideline 66 Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes*. May 2008. <<http://www.nice.org.uk/CG066>>
- NICE Short Clinical Guideline 87* (May 2009) <<http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=346059>>
- NICE Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update)*. 2008. Royal College of Physicians: London. <<http://www.nice.org.uk/CG87shortguideline>>
- Oxford Business English Plus CD-Rom*. 2005. London: Oxford University Press.
- Oxford English Dictionary*. CD-Rom. 2009. 3rd Version. London: Oxford University Press.
- Öksüz E., ve Malhan S. 2005a. Bir Sağlık Gösterge Aracı Olarak Yaşam Kalitesine Ayarlanmış Yaşam Yıllar (QALYs) Tekniği. *Sendrom*. 2005 Ağustos. Vol. 17: No. 8.

- Öksüz E., ve Malhan S. 2005b. *Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi: Kalitemetri*. Ankara: Başkent Üniversitesi Yayınları.
- Özyavaş ve Aksoy. 2009. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Maliyet Etkililik Analizi. *SD Dergisi*. < <http://www.sdplatform.com/Baslik.aspx?BID=312>>
- Palmer James L., Gibbs Meaghan, Kotchie Robert W., Nielsen Steffen, White Jeremy ve Valentine William J. 2008. Cost-Effectiveness of Switching to Biphasic Insulin Aspart in Poorly-Controlled Type 2 Diabetes Patients in China. *Adv Ther.*, 25(8):752–774.
- Palmer J., L, Goodall G., Nielsen S., Kotchie R.,W., Valentine W.,J., Palmer A.,J, Roze S. 2008. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin.*, May;24(5):1417-28. Epub 2008 Apr 8.
- Palmer J. L., Knudsen M.S., Aagren M., Thomsen T.L. 2010. Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart from human premix insulin in a US setting. *J Med Econ.*, Jun;13(2):212-20.
- Plevritis Sylvia K., Kurian, Allison W., Sigal Bronislava M., Daniel Bruce L., Ikeda Debra M., Stockdale Frank E., Garber Alan M. 2006. Cost-effectiveness of Screening BRCA1/2 Mutation Carriers With Breast Magnetic Resonance Imaging. *JAMA*, 295:2374-2384.
- Petitti, D P. 2000. *Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Syntheses in Medicine*. Oxford University Press. New York.
- Picot J., Jones J., Colquitt J L., Gospodarevskaya E., Loveman E., Baxter L. ve Clegg A J. 2008. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, Vol. 13: No. 41.
- Ramachandran Ambady , Snehalatha Chamukuttan , Yamuna Annasami , Mary Simon ve Ping Zhang. 2007. Cost-Effectiveness of the Interventions in the Primary Prevention of Diabetes Among Asian Indians. *Diabetes Care*, Volume 30, No 10.
- Robertson, M C., Devlin N., Gardner M M., Campbell A J. 2001. Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. 1: Randomised controlled trial. *BMJ*, March 24; 322(7288): 697.
- Robinson R. 1999. Limits to Rationality: Economics, Economists and Priority Setting. *Health Policy*, 49: 13 – 26.

- Rodgers M., Hodges R., Hawkins J., Hollingworth W., Duffy S. McKibbin, Mansfield M M., Harbord R., Sterne J., Glasziou P., Whiting P. ve Westwood M. 2009. Colour vision testing for diabetic retinopathy: a systematic review of diagnostic accuracy and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, Vol. 13: No. 60.
- Rosen B. Alison, Greenberg Dan, Stone Patricia, Olchanski V. Natalia ve Neumann J. Peter. 2005. Quality of Abstracts Reporting the Original Cost-Effectiveness Analyses. *Medical Decision Making*, 25: 424 - 428.
- Satman I., Yılmaz T., Sengül A., salman S., Salman F., Uygur S., Bastar I., Tütüncü Y., Sargin M., Dinççağ., Karşıdağ K., Kalaça., Özcan C. ve King H. 2002. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes Care*, 25: 1551-1556
- Schwarz B., Gouveia M., Chen J., Nocea G., Jameson K., Cook J., Krishnarajah G., Alemao E., Yin D. ve Sintonen H. 2008. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10 (Suppl. 1), 43–55.
- Scherbaum Werner A., Goodall Gordon, Erny-Albrecht Katrina M., Massi-Benedetti Massimo, Erdmann Erland ve Valentine William J. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes patients with a history of macrovascular disease: a German perspective. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 7: 9: 1 – 12.
- Simon J., Gray A., Clarke P., Wade A., Neil A. ve Farmer A. 2008. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ*, 336:1177-1180 (24 May).
- Sinha A., Rajan M., Hoerger T. ve Pogach L. 2010. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, .Apr; 33 (4): 695-700. Epub 2010 Jan 7.
- Systematic Review. 2010. Wikipedia <http://en.wikipedia.org/wiki/Systematic_review>
- Systematic Review. Dr Cath: The Public Health Communication Site. <<http://www.drcath.net/toolkit/review.html>>
- St Charles M., Minshall M E., Pandya B J., Baran R W., Tunis S L., Sandra L. 2009. A cost-effectiveness analysis of pioglitazone plus metformin compared with rosiglitazone plus metformin from a third-party payer perspective in the US. *Curr Med Res Opin.*, Jun; 25 (6): 1343-53.

- Stinnett A A., ve Paltiel A D. 1997. Estimating CE Ratios under Second-order Uncertainty. *Med Decis Making*, 17:483-489.
- Sculpher, M., Claxton, K., ve Drummond M., McCabe, C. 2005. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? HESG Meeting, University of Oxford, January.
- Şeker Hastalığı. 2010. <http://www.sekerhastaligi.gen.tr/tip2_diyabet.asp>
- Temel A M., ve Karaağaoğlu E. 2001. Tıpta Meta Analizi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 32(2): 184 – 190.
- Tunis S., L, Minshall M., E, Conner C., McCormick J., I, Kapor J, Yale J. ve F., Groleau D. 2009. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin.*, May;25(5):1273-84.
- Tunis S.,L, Minshall M.,E, Charles M.,S, Pandya B., J, Baran R., W. 2008. Pioglitazone versus rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia: cost-effectiveness in the US. *Curr Med Res Opin.* 2008 Sep 29.
- Türkiye Sağlık Platformu. 2010. Diyabetin Ekonomisi de Büyük. <http://www.saglikplatformu.com/haberler/Ayrinti.asp?HaberNo=5401>.
- Uluslararası Diyabet Federasyonu. 2010. Dünya Diyabet Atlası. <http://www.diabetesatlas.org/map>.
- Valentine, W J., Goodall, G., Aagren, M., Nielsen, S., Palmer Andrew J. ve Erny-Albrecht, K. 2008. Evaluating the Cost-Effectiveness of Therapy Conversion to Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes in Germany: a Modelling Study of Long-Term Clinical and Cost Outcomes. *Adv Ther.*, 25(6):567–584.
- Valentine W J. , Pollock R F., Plun-Favreau J. ve White J. 2010. Systematic review of the cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.*, Jun; 26 (6):1399-412.
- Valentine, W J., Tucker, D., Palmer, A J., Minshall, M E., Foos, V. ve Silberman C. 2009. Long-Term Cost-Effectiveness of Pioglitazone versus Placebo in Addition to Existing Diabetes Treatment: A US Analysis Based on PROactive. *Value in Health*. Vol. 12, No. 1: 1 – 9.
- Watkins, P J., Amiel S A., Simon L V. ve Turner E. 2003. *Diabetes and its Management* (Sixth Edition). Oxford: Blakwell Publishings.
- Weinstein M. ve Manning W. 1997. Theoretical issues in cost - effectiveness analysis. Journal of Health Economics. *Health Economics*, 6, 253–59

WHO The World Health Report 2008. <www.pnhp.org/news/2008/.../the_world_health_rep.php>

Woehl, A., Evans, M., Tetlow A P. ve McEwan P. 2008. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled Type 2 diabetes in the United Kingdom. *Cardiovascular Diabetology*, 7: 24, 1-12.

EK 1: ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE İNSÜLİN ANALOGLARI

Oral anti-diabetic drugs and Insulin analogs								
Insulin	<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">Sensitizers</td> <td>Biguanides</td> <td>Metformin[#] · Buformin[‡] · Phenformin[‡]</td> </tr> <tr> <td>TZDs (PPAR)</td> <td>Pioglitazone · Rivoglitazone[†] · Rosiglitazone · Troglitazone[‡]</td> </tr> <tr> <td>Dual PPAR agonists</td> <td>Aleglitazar[†] · Muraglitazar[§] · Tesaglitazar[§]</td> </tr> </table>	Sensitizers	Biguanides	Metformin [#] · Buformin [‡] · Phenformin [‡]	TZDs (PPAR)	Pioglitazone · Rivoglitazone [†] · Rosiglitazone · Troglitazone [‡]	Dual PPAR agonists	Aleglitazar [†] · Muraglitazar [§] · Tesaglitazar [§]
	Sensitizers		Biguanides	Metformin [#] · Buformin [‡] · Phenformin [‡]				
			TZDs (PPAR)	Pioglitazone · Rivoglitazone [†] · Rosiglitazone · Troglitazone [‡]				
		Dual PPAR agonists	Aleglitazar [†] · Muraglitazar [§] · Tesaglitazar [§]					
	Secretagogues	K⁺ ATP	Sulfonylureas	<i>1st generation:</i> Acetohexamide · Carbutamide · Chlorpropamide · Gliclazide · Tolbutamide · Tolazamide <i>2nd generation:</i> Glibenclamide (Glyburide) [#] · Glipizide · Gliquidone · Glycopyramide <i>3rd generation:</i> Glimepiride				
			Meglitinides/"glinides"	Nateglinide · Repaglinide · Mitiglinide				
		GLP-1 analogs	Exenatide · Liraglutide · Taspoglutide [†] · Albiglutide [†]					
		DPP-4 inhibitors	Alogliptin [†] · Linagliptin [†] · Saxagliptin · Sitagliptin · Vildagliptin					
	Analogs/other insulins	<i>fast acting (Insulin lispro · Insulin aspart · Insulin glulisine) · Short acting (Regular insulin) · long acting (Insulin glargine · Insulin detemir) · Inhalable insulin (Exubera)[‡] · NPH insulin</i>						
	Other	Alpha-glucosidase inhibitors	Acarbose · Miglitol · Voglibose					
Amylin analog		Pramlintide						
SGLT2 inhibitor		Dapagliflozin [†] · Remogliflozin [†] · Sertgliflozin [†]						
Other		Benfluorex · Tolrestat [‡]						
[#] WHO-EM. [‡] Withdrawn from market. CLINICAL TRIALS: [†] Phase III. [§] Never to phase III								